



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

DCh.423.1.3.2025

Data ukończenia: 20 listopada 2025 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem [nie dotyczy] o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BICR	zaślepiąca niezależna komisja centralna (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CRC	rak jelita grubego (colorectal cancer)
CZN	cena zbytu netto
dMMR	zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (mismatch repair deficient)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPI	ipilimumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (microsatellite instability-high)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	niwolumab
NNT	liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PEM	pembrolizumab
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu

	netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RJG	rak jelita grubego
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
Technologia	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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3. Ocena badań	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
5. Ocena analizy ekonomicznej	28
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	28
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	28
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	29
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	31
5.2.2. Wyniki analizy progowej	31
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	32
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	35
6. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	38
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	39
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	41

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	41
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	42
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	45
10.	Źródła	56

1. Informacje o wniosku

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

31.08.2025 r.

PLR.4500.1125.2025.16.DWI

PLR.4500.1126.2025.15.DWI

PLR.4500.1127.2025.16.DWI

PLR.4500.1128.2025.16.DWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442

- Wnioskowane wskazanie:

zgodnie z zapisami programu lekowego B.4.: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, tj.: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa: 1144.0 Niwolumab
- istniejąca grupa limitowa: 1124.0 Ipilimumab

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518:
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501:
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459:
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna

-
- analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - 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
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych: Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego raka jelita grubego w stopniu zaawansowania III lub IV, z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leków Opdivo i Yervoy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CH [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	1 fiol. á 10 ml						
Z RSS							
Bez RSS	1 fiol. á 4 ml						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; CH – cena zbytu netto + marża hurtowa; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 2. Koszty produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CH [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	1 fiol. á 40 ml						
Z RSS							
Bez RSS	1 fiol. á 10 ml						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; CH – cena zbytu netto + marża hurtowa; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W 90-95% przypadków zachorowanie na nowotwór złośliwy jelita grubego jest sporadyczne, w pozostałych 5-10% występuje podłoże dziedziczne. Niestabilność mikrosatelitarną (*microsatellite instability-high* – MSI-H) wynikającą z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (*deficiencies in DNA mismatch repair* – dMMR) stwierdza się u maksymalnie 15% pacjentów z nowotworem jelita grubego. U 3–5% pacjentów z rakiem jelita grubego dMMR/MSI-H jest spowodowane zespołem Lyncha - dziedziczną mutacją w jednym z czterech głównych genów MMR. Osoby z zespołem Lyncha są bardziej narażone na zachorowanie na raka jelita grubego, endometrium (macicy), żołądka, jajnika i inne nowotwory.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku na raka jelita grubego zachorowało 10,3 tys. mężczyzn i 8,5 tys. kobiet, czyli 57/100 tys. mężczyzn i 44/100 tys. kobiet - co czyni raka jelita grubego trzecim

co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. Niemal 95% pacjentów stanowią osoby powyżej 49 roku życia. U osób poniżej 40. roku życia w ostatnich latach odnotowano 15-procentowy wzrost zachorowań. W 2022 roku z powodu RJG zmarło prawie 12 tys. osób, w tym 6,8 tys. mężczyzn i 5,1 tys. kobiet, czyli 37/100 tys. mężczyzn i 26/100 tys. kobiet.³

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologie alternatywne: pembrolizumab oraz terapię standardową, obejmującą schematy leczenia chemioterapią (kapecytabina, 5-fluorouracyl, leukoworyna, irinotekan, oksaliplatyna) także z wykorzystaniem leków celowanych (bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab).

Wszystkie wyżej wskazane terapie są refundowane we wskazaniu rak jelita grubego, przy czym pembrolizumab jest refundowany w ramach PL B.4. we wskazaniu spójnym z wnioskowanym w zakresie obecności biomarkera dMMR/MSI-H (w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego **w stopniu IV, z potwierdzonym dMMR/MSI-H**).

Polska wersja wytycznych NCCN (z kwietnia 2025 r.) wymienia terapię NIV+IPI obok pembrolizumabu jako pierwszą linię terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną nieoperacyjną lub przerzutową i potwierdzonym statusem dMMR/MSI-H. Chemioterapia jest opcją w 1 linii tylko w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii. W wytycznych podkreśla się, że dobór immunoterapii zależy od aktualnych zasad finansowania terapii.

Należy uznać, iż dobór komparatorów zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. W IV stopniu zaawansowania za komparator należy uznać pembrolizumab, a w stopniu III – terapię standardową.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Elżbiety Kozik, Prezes Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej w przekazane opinii wskazała, iż aktualnie dostępne opcje leczenia „nie uwzględniają w pierwszej linii leczenia chorych z niestabilnością mikrosatelitarną MSI-H lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)”. Aby poprawić sytuację chorych można by „poprawić efektywność terapii poprzez zastosowanie podwójnej immunoterapii w wyselekcjonowanej grupie chorych z niestabilnością mikrosatelitarną stwarzając tym samym lepszą szansę na wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS (Badanie Kliniczne CheckMate 8HW)”.

Elżbieta Kozik, Prezes Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS w przekazanej opinii wskazała, iż „do najbardziej dotkliwych objawów raka jelita grubego pacjenci zaliczają: osłabienie, związane z niedokrwistością wynikającą z krwawień do jelita, niestety często też utajonych. Pacjenci zwracają uwagę też na zmiany rytmu wypróżnień i występowanie na zmianę biegunki ze śluzem lub zaparc.” Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspertka wskazała „zbyt późne rozpoznanie i wykrycie nowotworu w zaawansowanym stadium” wysuwając „postulat rozważenia rozszerzenia profilaktycznych badań przesiewowych, przynajmniej dla grup o podwyższonym ryzyku zachorowania”. Zdaniem ekspertki, sytuację pacjentów mogłoby poprawić „dalsze zwiększanie nakładów na ochronę zdrowia, ale powiązane z oceną rzeczywistej skuteczności wprowadzanych terapii w oparciu o dane z Polski, (...) aktualizacja finansowanych z publicznych środków terapii, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi polskich i międzynarodowych ekspertów [oraz] (...) rozszerzenie badań profilaktycznych”. Ekspertka wskazała również, „że dla pacjentów najważniejsza jest poprawa wyników dotychczasowego leczenia, zmniejszenie objawów ubocznych związanych z podawaną terapią oraz poprawa jakości życia. Oba leki wchodzące w skład ocenianej obecnie technologii (niwolumab i ipilimumab) są już dostępne dla pacjentów w Polsce, stosowane z powodzeniem w innych wskazaniach. Obecne wskazanie dla połączenia tych dwóch leków dotyczy pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy. (...).

Pacjenci, po zastosowaniu nowej opcji terapeutycznej, również w pierwszej linii leczenia, oczekują zwiększenia szans na kontrolę choroby, uniknięcie nawrotów i umożliwienie normalnego funkcjonowania zarówno w rodzinie jak i w społeczeństwie, powrotu do normalnych aktywności”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wyodrębnienia pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania. Stopień zaawansowania wiąże się bezpośrednio z doбором komparatorów – w polskiej praktyce klinicznej są różne w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Kolejne ograniczenie to brak dowodów klinicznych dla

³ <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/jelito-grube/epidemiologia>, data odczytu: 19.11.2025 r.

terapii chorych w III stopniu. W jedynym przedstawionym przez wnioskodawcę badaniu RCT, CheckMate 8HW, terapii poddano jedynie pacjentów w IV stopniu zaawansowania, a jako komparator zastosowano terapię standardową. W AKL wnioskodawcy brak jest bezpośredniego porównania z komparatorem uznanym za podstawowy dla IV stopnia zaawansowania – pembrolizumabem.

Ograniczenia badania CheckMate 8HW dotyczą braku publikacji danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz braku zaślepienia (co może wpływać na ocenę punktu końcowego: jakość życia w raportowanych wynikach). Komparatory zastosowane w badaniu w ramach terapii standardowej nie są spójne z polską praktyką kliniczną (nie stosowano m.in. schematu CAPEOX oraz panitumumabu).

Wyniki porównania bezpośredniego z terapią standardową opartą na pochodnych platyny (CheckMate 8HW)

Wyniki badania CheckMate 8HW wskazują, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z terapią standardową przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów z potwierdzonym statusem dMMR/MIS-H. Porównanie NIV+IPI vs PEM dla mediany okresu obserwacji 47 mies.: **HR=0,21 (95%CI: 0,14; 0,31)**; mediana PFS była ok. dziesięciokrotnie dłuższa w grupie NIV+IPI w porównaniu z grupą kontrolną (54,1 vs 5,9 miesiąca).

Wyniki porównania pośredniego z pembrolizumabem (nieopublikowane porównania pośrednie wnioskodawcy)

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo niwolumabu z ipilimumabem vs terapia standardowa

W badaniu CheckMate 8HW leczenie schematem NIV+IPI w porównaniu do ST wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu, AE 3. lub 4. stopnia, SAE (w tym 3. lub 4. stopnia) oraz TRAE.

Stosowanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia następujących TRAE: świądu, niedoczynności tarczycy i niedoczynności nadnerczy. Otrzymywanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia TRAE takich jak: biegunka, astenia, nudności.

Bezpieczeństwo niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab

Pomiędzy terapią NIV + IPI, a PEM nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE 3. lub 4. stopnia / AE ≥ 3 . Stopnia, SAE ogółem, TRAE ogółem, TRAE 3. lub 4. stopnia / ≥ 3 . stopnia i TR-SAE.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca, powołując się na wyniki analizy klinicznej, dla porównania wnioskowanej technologii względem wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów (tj. ST i PEM) wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wskazując, iż wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ dla porównania NIV+IPI vs ST w wariancie z RSS wyniósł [redacted] (bez RSS: 109,64 tys. zł/QALY), natomiast dla porównania NIV+IPI vs PEM wyniósł [redacted] (bez RSS: 172,07 tys. zł/QALY). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę NIV+IPI nad ST w populacji docelowej (badanie CM-8HW), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca oszacował wartości progowe dla wnioskowanej technologii, jednakże w trakcie prac nad niniejszą AWA aktualizacji uległa wysokość progu opłacalności. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia aktualizujące dotyczące cen progowych, z wykorzystaniem modelu elektronicznego wnioskodawcy: oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto. Wyniosły dla porównania wnioskowanej technologii z: ST: Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [redacted] Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [redacted] Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [redacted]; Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [redacted] oraz dla porównania z PEM: Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [redacted], Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [redacted], Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [redacted] i dla Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki względem analizy podstawowej miały: dla porównania NIV+IPI vs ST: [REDACTED]

[REDACTED] natomiast dla porównania

NIV+IPI vs PEM: [REDACTED]

Główne ograniczenia AE wnioskodawcy wynikają z ograniczeń analizy klinicznej wnioskodawcy, której wyniki zostały wykorzystane do oszacowań w ramach AE. Ponadto, w AE wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę: ograniczenia zastosowanego modelu globalnego, brak polskich danych dotyczących charakterystyki pacjentów, ograniczenia dotyczące przyjętego czasu trwania leczenia, uwzględnione schematy leczenia wchodzące w skład ST, dostępne źródła danych kosztowych.

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z danymi uzyskanymi od MZ, w rozpatrywanych wcześniej wnioskach refundacyjnych dla leków Opdivo i Yervoy dotyczących różnych wskazań, [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, uwzględniającymi alternatywne ceny z RSS dla leków Opdivo i Yervoy, stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w miejsce [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowany ICUR w wariantcie z RSS z perspektywy NFZ dla porównania NIV+IPI vs ST wyniósł [REDACTED] natomiast dla porównania NIV+IPI vs PEM wyniósł [REDACTED] Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca odnalazł 1 analizę ekonomiczną Chu 2018 dotyczącą porównania NIV oraz NIV+IPI względem schematu mFOLFOX6 + cetuksymab w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego dMMR/MSI-H. Jednakże ze względu na brak w ww. publikacji danych dotyczących terapii w I linii leczenia i poczynionym przez autorów tej analizy założeniu o takiej samej (lub lepszej) skuteczności terapii I linii jak skuteczność w linii III, wnioskodawca odstąpił od porównania AE wnioskodawcy z analizą ekonomiczną Chu 2018

Analitycy Agencji nie odnaleźli innych niż wnioskodawca analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywie wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Obliczenia wykonano w oparciu o dane i obliczenia przeprowadzone w analizie ekonomicznej, bazując na przebiegu choroby w czasie wyznaczonym w oparciu o założenia dotyczące efektywności interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną. Udziały rynkowe w AWB wnioskodawcy oszacowano na podstawie [REDACTED]

Oszacowana liczba pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana interwencja po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [REDACTED] w I oraz [REDACTED] w II roku obowiązywania decyzji.

W analizie podstawowej wydanie pozytywnej decyzji w wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków płatnika o 24,24 mln zł w I oraz o 84,33 mln zł w II roku refundacji, zaś w wariantcie z RSS [REDACTED]

Analizę wrażliwości wykonano w celu sprawdzenia, które parametry w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki (przy założeniu, że pozostałe parametry pozostają na poziomie analizy podstawowej). [REDACTED]

Kluczowym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udziałów rynkowych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje: brytyjską (NHS 2025), kanadyjską (CDA-AMC 2025) i francuską (HAS 2025). Rekomendacje brytyjska i kanadyjska są pozytywne dla refundacji we wskazaniu nowotwór zaawansowany i przerzutowy. W rekomendacji kanadyjskiej pojawia się warunek obniżenia ceny leków. Rekomendacja francuska jest pozytywna tylko dla wskazania „rak przerzutowy”. Dla raka zaawansowanego HAS wydało decyzję negatywną w związku z brakiem dowodów klinicznych dla tej grupy pacjentów.

Ponadto, odnaleziono informację, że niemiecka agencja G-Ba wyda decyzję w grudniu 2025 r. Przygotowany dla G-Ba raport IQWiG wskazuje na brak porównania interwencji z właściwym komparatorem (pembrolizumabem), co powoduje brak możliwości wykorzystania przedstawionego przez wnioskodawcę badania do wykazania dodatkowej korzyści klinicznej.

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę na prawidłowość oznaczania biomarkera dMMR/MSI-H u pacjentów. W badaniu CheckMate 8HW wystąpiła duża rozbieżność między wynikami badań w kierunku dMMR/MSI-H: ok 15% fałszywie dodatnich wyników badań wykonanych lokalnie w porównaniu z przeprowadzonymi centralnie.

Z uwagi na brak publikacji wyników OS do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem poniżej przedstawiono zestawienie zgonów w badaniu CheckMate 8HW – dane poglądowe, dotyczą wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji w badaniu.

Tabela 3. Śmiertelność (bez względu na przyczynę) w badaniu CheckMate 8HW, źródło: clinicaltrials.gov⁴

NIV + IPI	ST
n/N (%)	n/N (%)
103/354 (29,1%)	62/132 (46,97%)

⁴ [Study Results | NCT04008030 | A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair \(dMMR\)/Microsatellite Instability High \(MSI-H\) Metastatic Colorectal Cancer \(mCRC\) | ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04008030), data odczytu: 19.11.2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442
Kod ATC	Opdivo: L01FF01 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1) Yervoy: L01FX04 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Opdivo 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 mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznym zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznym modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym. Yervoy 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji - wiek 18 lat i powyżej; - histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; - uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); - miejscowe zaawansowanie nowotworu (III stopień zaawansowania) poza możliwościami leczenia operacyjnego – dotyczy terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia; - niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - stan sprawności 0-1 według skali ECOG; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

	11) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 13) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. pembrolizumabem, niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem 1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR); 2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Opdivo: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Yervoy: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 r. (EMA) Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Opdivo • Czerniak • Leczenie uzupełniające czerniaka • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) • Leczenie neoadiuwantowe NDRP • Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe NDRP • Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM) • Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) • Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) • Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN) • Rak urotelialny • Leczenie uzupełniające raka urotelialnego • <u>Rak jelita grubego, w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC), z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)</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 DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach: ○ pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy; ○ leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie. • Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC) • Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC) • Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku • Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) Yervoy • Czerniak • Rak nerkowokomórkowy (RCC) • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) • Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM) • <u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability high, MSI-H)</u> 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 w następujących przypadkach:

	- o pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy; - o leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie. • Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC) • Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Opdivo, ChPL Yervoy, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <https://ptok.pl/>
- Narodowy Instytut Onkologii <https://nio.gov.pl/instytut/nso/nso-wytyczne/>
- The National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- European Society For Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <https://www.tripdatabase.com/>
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.11.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest po 19.12.2024 r. (EMA) 08.04.2025 r. (USA).

Najważniejsze informacje zawarte w wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2025 v. 1.3 mCRC (Europa) <i>Konflikt</i> <i>interesów:</i> <i>Autorzy zgłosili</i> <i>potencjalny</i> <i>konflikt</i> <i>interesów</i> <i>Źródło</i> <i>finansowania:</i> ESMO	Wytyczne European Society For Medical Oncology dotyczące farmakoterapii przerzutowego raka jelita grubego (metastatic colorectal cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą przerzutową (stopień IV mCRC): • pembrolizumab wykazał przewagę nad standardową chemioterapią i lekami celowanymi w leczeniu pierwszego rzutu i jest zalecany jako standardowa terapia [I, A] • niwolumab + ipilimumab wykazał lepszy PFS w porównaniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych pacjentów z MSI-H/dMMR mCRC, przy mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3-4 i jest zalecany jako standardowa opcja terapeutyczna dla tych pacjentów. [I, A] <i>Poziom dowodów:</i> <i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności;</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>A – zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi</i>
ESMO 2025 v. 1.0 rectal (Europa)	Wytyczne European Society For Medical Oncology dotyczące farmakoterapii raka odbytnicy u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną (stopień III RC): • dostarlimab [IIA] Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą przerzutową (stopień IV RC): • autorzy wytycznych wskazują: „The management of advanced and metastatic rectal cancer is covered in the ESMO CPG on metastatic colorectal cancer (CRC); czyli ESMO 2025 v.1.3 mCRC (powyżej)

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> ESMO	<u>Poziom dowodów:</u> II – dowody z małych lub dużych badań RCT, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, w których wykazano heterogenność; <u>Siła rekomendacji:</u> A – zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi
NCCN v5.2025 colon cancer <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka jelita grubego (colon cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). <u>Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną (nieoperacyjną) lub przerzutową:</u> - W przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii i bez wcześniej otrzymanej immunoterapii: niwolumab ± ipilimumab, pembrolizumab, dostarlimab, cemiplimab, retifanlimab, toripalimab, tislelizumab [kategoria 2A] - w przypadku gdy intensywna terapia nie jest rekomendowana, skojarzenie niwolumab + ipilimumab ma kategorię 2B ze względu na obawy dotyczące toksyczności (skojarzenie tych leków jest związane z poprawą przeżycia w nieoperacyjnym lub przerzutowym RJG ale też z wyższą toksycznością) - w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zaprzestanie terapii po dwóch latach leczenia inhibitorami punktów kontrolnych - Wytyczne zalecają terapię systemową przy użyciu chemioterapii <u>tylko</u> w przypadku przeciwwskazań/braku kwalifikacji do immunoterapii lub w przypadku progresji choroby po immunoterapii. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego) <u>Kategorie rekomendacji:</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
NCCN v4.2025 rectal cancer <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka odbytnicy (rectal cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). <u>Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną (nieoperacyjną) lub przerzutową:</u> - W przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii i bez wcześniej otrzymanej immunoterapii: niwolumab ± ipilimumab, pembrolizumab, dostarlimab, cemiplimab, retifanlimab, toripalimab, tislelizumab [kategoria 2A] - w przypadku gdy intensywna terapia nie jest rekomendowana, skojarzenie niwolumab + ipilimumab ma kategorię 2B ze względu na obawy dotyczące toksyczności (kombinacja tych leków jest związana z poprawą przeżycia w nieoperacyjnym lub przerzutowym RJG ale też z wyższą toksycznością) - w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zaprzestanie terapii po dwóch latach leczenia inhibitorami punktów kontrolnych - Wytyczne zalecają terapię systemową przy użyciu chemioterapii <u>tylko</u> w przypadku przeciwwskazań/braku kwalifikacji do immunoterapii lub w przypadku progresji choroby po immunoterapii. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego) <u>Kategorie rekomendacji:</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
NCCN v5.2024* Poland Edition colon cancer <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne polskiej edycji National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka jelita grubego (colon cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). <u>Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną lub przerzutową:</u> - W przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii i bez wcześniej otrzymanej immunoterapii: niwolumab ± ipilimumab, pembrolizumab, dostarlimab, [kategoria 2A]** - w przypadku gdy intensywna terapia nie jest rekomendowana, skojarzenie niwolumab + ipilimumab ma kategorię 2B ze względu na obawy dotyczące toksyczności - w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zaprzestanie terapii po dwóch latach leczenia inhibitorami punktów kontrolnych - Wytyczne zalecają terapię systemową przy użyciu chemioterapii <u>tylko</u> w przypadku przeciwwskazań/braku kwalifikacji do immunoterapii lub w przypadku progresji choroby po immunoterapii. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i>
NCCN v4.2024* Poland Edition rectal cancer <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne polskiej edycji National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii raka jelita grubego (colon cancer) u pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). Pierwsza linia terapii pacjentów z chorobą zaawansowaną lub przerzutową: - W przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii i bez wcześniej otrzymanej immunoterapii: niwolumab ± ipilimumab, pembrolizumab, dostarlimab, [kategoria 2A]** - w przypadku gdy intensywna terapia nie jest rekomendowana, skojarzenie niwolumab + ipilimumab ma kategorię 2B ze względu na obawy dotyczące toksyczności - w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zaprzestanie terapii po dwóch latach leczenia inhibitorami punktów kontrolnych - Wytyczne zalecają terapię systemową przy użyciu chemioterapii tylko w przypadku przeciwwskazań/braku kwalifikacji do immunoterapii lub w przypadku progresji choroby po immunoterapii. <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i>

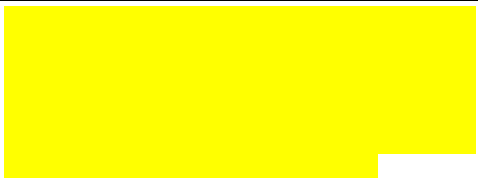
* publikacja: 8 kwietnia 2025 r.

** Stosowanie immunoterapii z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych jest ograniczone przez obecne zasady finansowania leków.

Skróty: CRC – rak jelita grubego, mCRC – przerzutowy rak jelita grubego, RC – rak odbytnicy

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Pembrolizumab	tak	Spośród immunoterapii ujętej w najnowszych zaleceniach praktyki klinicznej (...) tylko monoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu jest obecnie refundowana wśród chorych z populacji docelowej tj. pacjentów z mCRC z obecnością dMMR/MSI H (...) oraz stosowana w Polsce (...), stanowiąc komparator dla wnioskowanej interwencji	W IV stopniu zaawansowania za komparator należy uznać pembrolizumab, a w stopniu III – terapię standardową.
Terapia standardowa	Tak, należy jednak zwrócić uwagę, iż w AKL w ramach ST stosowano inne schematy niż schematy uwzględnione w ramach ST w AE i AWB wnioskodawcy (tj. AKL: mFOLFOX6, mFOLFOX6+BEV, mFOLFOX6+CET, FOLFIRI, FOLFIRI+BEV i FOLFIRI+CET vs AE: FOLFOX4, FOLFOX4+CET, FOLFOX4+PAN, FOLFIRI, FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET i FOLFIRI+PAN).	 W przypadku braku dostępu do immunoterapii, 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 analiz możliwości terapeutyczne obejmują zalecane w wytycznych praktyki klinicznej i refundowane w Polsce schematy chemioterapii oparte o fluoropirymidynę w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatyną oraz leki biologiczne anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab) stosowane w skojarzeniu z chemioterapią.	

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej jako aktualnie stosowane technologie medyczne wskazała FOLFOX/FOLFIRI + CET, FOLFOX/FOLFIRI + PAN, FOLFIRI + BEV, FOLFOX/FOLFIRI.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo, NIV) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy, IPI) w pierwszej linii leczenia systemowego u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (CRC, *colorectal cancer*) z obecną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, ang. *mismatch repair deficient*).

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego raka jelita grubego (CRC) z obecną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H, ang. <i>microsatellite instability-high</i>) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, ang. <i>mismatch repair deficient</i>), spełniający kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego.	Druga i kolejne linie leczenia zaawansowanego mCRC z MSI-H/dMMR.	Niespójność w zakresie rodzaju nowotworu: w kryteriach włączenia opisano „zaawansowany rak jelita grubego, CRC” natomiast w kryteriach wykluczenia podano „zaawansowany mCRC” – co oznacza przerzutowy rak jelita grubego (metastatic CRC).
Interwencja	Niwolumab (NIV, Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, Yervoy).	-	Brak uwag
Komparatory	- monoterapia pembrolizumabem (PEM) - terapia standardowa (ST)	-	W IV stopniu zaawansowania za komparator należy uznać pembrolizumab, a w stopniu III – terapię standardową.
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite pacjentów - przeżycie wolne od progresji choroby - odpowiedź na leczenie - bezpieczeństwo terapii - jakość życia pacjentów	-	Brak uwag
Typ badań	- randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej) - przeglądy systematyczne	- opisy pojedynczych przypadków - badania kliniczne nierandomizowane	Brak uwag
Inne kryteria	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim. - Badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej. - Doniesienia konferencyjne – wyłącznie jako uzupełnienie publikacji pełnotekstowych.	Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.	Brak uwag

4.1.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NIV w skojarzeniu z IPI w porównaniu z terapią standardową (ST) wybraną przez badacza (mFOLFOX6 lub FOLFIRI samo lub w skojarzeniu z BEV lub CET) w 1. linii leczenia u pacjentów nieoperacyjnym CRC lub mCRC z dMMR/MSI-H; akronim badania: CheckMate 8HW.

Ponadto wnioskodawca włączył 1 przegląd systematyczny (Chen 2024) oraz porównanie pośrednie NIV + IPI vs PEM (Marinelli 2024).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjno-weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 06.11.2025 r. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badania pierwotnego CheckMate 8HW włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 8HW (NCT04008030) Źródło finansowania: Bristol Myers Squibb	RCT, wieloośrodkowe, otwarte, trzymienne badanie fazy III, w układzie grup równoległych, randomizacja w układzie 2:2:1. Badanie prowadzone w 157 ośrodkach, w tym w wielu w Europie. Część pierwsza badania: wszystkie linie leczenia Część druga badania: tylko pierwsza linia leczenia <u>Okres obserwacji:</u> 05.08.2019 – 10.06.2026 (szacowany, badanie w toku) Przeprowadzono 2 analizy pośrednie: • mediana okresu obserwacji: 31,6 mies. (zakres: 6,1–48,4 mies.; <i>cut-off</i> : 12.10.2023 roku) • mediana okresu obserwacji: 47,0 mies. (38,4–53,2 mies.; <i>cut-off</i> : 28.08.2024 roku); minimalny okres obserwacji 16,7 mies. <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i>	<u>Grupa A: NIV (monoterapia)</u> Niwolumab 240 mg dożylnie co 2 tygodnie, po 6 podaniach: NIV 480mg co 4 tygodnie N=353 <u>Grupa B: NIV+IPI</u> Niwolumab 240mg + ipilimumab 1mg/kg m.c. dożylnie co 3 tygodnie, po 4 podaniach: monoterapia NIV: 480 mg IV co 4 tygodnie N=354 (202*) <u>Grupa C: ST (terapia standardowa)</u> Leki: oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl, irinotekan, bewacyzumab, cetuksymab w schematach wybranych przez lekarza: mFOLFOX6 (8%), mFOLFOX6 + BEV (41%), mFOLFOX6 + CET (4%), FOLFIRI (17%), FOLFIRI + BEV (23%), FOLFIRI + CET (6%), N=101* <u>Cross-over:</u> Pacjenci z grupy C, u których niezależna komisja (BICR) potwierdziła	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> • Pacjenci w wieku ≥18 lat • Potwierdzony histologicznie nawrotowy lub przerzutowy CRC bez wcześniejszego leczenia chemioterapią i/lub lekami celowanymi w przypadku choroby przerzutowej i niepoddający się leczeniu chirurgicznemu. Uczestnicy leczenia chemioterapią adiuwantową kwalifikują się, jeśli progresja choroby wystąpiła później niż 6 mies. (≥6 mies.) po zakończeniu chemioterapii (Kryterium ma zastosowanie podczas rejestracji do Części 2 badania) • Znany status MSI-H lub dMMR guza zgodnie z lokalnymi standardami postępowania • Stan sprawności ECOG: ≤1 <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • Aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych • Pacjenci z aktywną, znaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną. • Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc • Uczestnicy z chorobą wymagającą ogólnoustrojowego leczenia steroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed randomizacją	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BICR <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Przeżycie całkowite (OS) w ocenie badacza • Bezpieczeństwo • Jakość życia

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		progresję choroby mogli rozpocząć leczenie NIV + IPI		

*Populacja pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym CRC i MSI-H lub dMMR (zgodnie z lokalnymi testami), którzy zostali poddani randomizacji i nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej, zakwalifikowani do 1 linii leczenia;

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Wyniki
Chen 2024 Źródło finansowania: Uniwersytet Chengdu	Celem badania było porównanie raportowanych w RCT danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania immunoterapii w 1. linii oraz 2. linii leczenia u pacjentów z mCRC, zarówno z MSS jak i MSI. W 1 linii w podgrupie MSI porównano interwencje: ST; NIV + IPI; PEM; ATEZO + ST na podstawie badań: CheckMate 8HW dla NIV + IPI KEYNOTE-177 dla PEM AtezoTRIBE oraz BACCI dla ATEZO w skojarzeniu z ST N=1051	Wyniki dla 1 linii terapii, podgrupy MSI: Wykazano, że stosowanie zarówno NIV + IPI, jak i PEM wiąże się z wydłużeniem PFS w porównaniu z otrzymywaniem ST (NIV + IPI vs ST: HR = 0,21 [0,13; 0,35]; PEM vs ST: HR = 0,59 [0,45; 0,78]). Ryzyko wystąpienia AEs u pacjentów otrzymujących wyłącznie ST było nieznacznie wyższe niż w przypadku ICIs (OR=0,34, 95% CI: 0.24-0.49). Brak statystycznej heterogeniczności między badaniami CheckMate 8HW i KEYNOTE-177 ($P>0.1$, $I^2=0\%$)
Marinelli 2024 Źródło finansowania: Nie zgłoszono informacji	Celem badania było wstępne porównanie skuteczności nivolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab - obecny standard leczenia pacjentów we wskazaniu 1 linia mCRC z MSI-H/dMMR Zrekonstruowano indywidualne dane pacjentów (IPD) z opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera z badań CheckMate-8HW i KEYNOTE-177 przy użyciu metody IPDfromKM.7 Ograniczenia: Wybór metody Różny czas trwania obserwacji pacjentów w badaniach KEYNOTE-177 i CheckMate-8HW (odpowiednio 73,3 miesiąca w ostatniej aktualizacji PFS i 23,4 miesiąca).	Porównania między badaniami sugerują, że połączenie leków anty-PD-1 i anty-CTLA-4 oferuje znaczące korzyści w porównaniu z monoterapią anty-PD-1 w przypadku MSI-H/dMMR mCRC poprzez wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej. W zrekonstruowanych danych tylko 55% i 48% pacjentów leczonych PEM nie miało progresji choroby po 12 i 24 miesiącach w porównaniu z odpowiednio 79% i 73% w przypadku NIV+IPI. NIV+IPI vs PEM: HR=0,44 (95% CI 0,31; 0,63) Ograniczenia: IPD zrekonstruowane tą metodą nie zawierają żadnych informacji o zmiennych towarzyszących z oryginalnego zbioru danych, chyba że są one przedstawione graficznie na wykresie Kaplana-Meiera. W przypadku porównywalnych kryteriów włączenia/wyłączenia może występować pewien stopień niejednorodności w doborze pacjentów, co może mieć wpływ na ostateczne wyniki.

Skróty: ATEZO – atezolizumab, mCRC – przerzutowy rak jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer), MSI – niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability), MSS – stabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite-stable)

Szczegółowy opis włączonych do przeglądu badań znajduje się w aneksie C.1. AKL wnioskodawcy (CheckMate 8HW), w rozdz. 5.2.1.AKL (Marinelli 2024) oraz w rozdz. 6 AKL (Chen 2024).

4.1.3. Ocena badań

Wnioskodawca ocenił jakość badania CheckMate 8HW przy użyciu narzędzia RoB2 określając ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Jednakże, z uwagi na brak zaślepienia badania wynik oceny zdaniem analityków Agencji powinien zostać obniżony w domenie 2., dając końcowy wynik oceny jako „pewne zastrzeżenia” (ang. some concerns) ze względu na potencjalny wpływ na wyniki punktu końcowego „jakość życia” ocenianego na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów.

Wnioskodawca ocenił jakość przeglądu Chen 2024 w skali AMSTAR II jako niską, analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 87 AKL):

- Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 8HW dla porównania NIV + IPI vs ST nie stanowiły przedmiotu analizy pośredniej oraz nie zostały opublikowane do chwili zamknięcia niniejszej AKL.
- Do chwili zamknięcia niniejszej AKL, wyniki analizy dla przeżycia całkowitego z badania CheckMate 8HW nie zostały opublikowane ze względu na niedojrzałość danych.
- W badaniu CheckMate 8HW kryteria włączenia dopuszczały pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym CRC, ale ostatecznie włączono tylko pacjentów z CRC rozsianym (IV A - IVC).
- Zgodnie z ChPL Opdivo w analizowanym wskazaniu schemat NIV może być stosowany wg dwóch równoważnych schematów dawkowania (240 mg Q2W oraz 480 mg Q4W). W badaniu CHM 8HW stosowano NIV w dawce 240 mg Q2W [...].
- W ramach badania klinicznego CheckMate 8HW komparatorem była terapia standardowa obejmująca chemioterapię oraz leki celowane tj. bewacyzumab i cetuksymab. W praktyce klinicznej oprócz ww. opcji stosowany jest również panitumumab, przy czym w świetle aktualnej wiedzy medycznej nie różni się on skutecznością od cetuksymabu.

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie CheckMate 8HW:
 - Do dnia zakończenia niniejszego raportu nie opublikowano danych dotyczących przeżycia całkowitego, co zostało wskazane jako ograniczenie analizy przez EMA.
 - Badanie nie obejmuje pacjentów w III stopniu zaawansowania nowotworu. W momencie rozpoczęcia badania (ang. study entry) wszyscy pacjenci znajdowali się w stopniu IV.
 - Obecnie u pacjentów w IV stopniu zaawansowania RJG z potwierdzonym statusem dMMR/MSI-H standardem postępowania w pierwszej linii leczenia jest terapia pembrolizumabem (refundowanym w ramach PL B.4). Komparatorem w badaniu CheckMate 8HW jest terapia standardowa (ST), której skuteczność jest niższa niż PEM (badanie KEYNOTE-177).
 - Spośród zrandomizowanych pacjentów leczenia nie otrzymało 2/202 w grupie NIV+IPI i 13/101 w ST, co może wynikać z otwartego charakteru badania.
 - Spośród 202 pacjentów leczonych w 1 linii NIV+IPI dMMR/MIS-H potwierdzono u 171, z czego leczeniu poddano 170 (99,4%). W przypadku chemioterapii spośród 101 pacjentów leczonych w 1 linii, omawianą mutację potwierdzono u 84, z których leczeniu poddało się 75 (89,3%). W stosunku do liczby zrandomizowanych pacjentów proporcje wynoszą: 170/202 (84%) i 75/101 (74%), a łącznie 255/303 (84,%)
 - W grupie pacjentów z potwierdzonym dMMR/MIS-H pomimo procesu randomizacji można zauważyć różnice pomiędzy ramionami badania (NIV+IPI vs chemioterapia) w charakterystyce pacjentów w zakresie m.in. wieku < 65 lat (odpowiednio 57,9% vs 45,5%), obecności przerzutów w wątrobie (32,2% vs 38,1%), statusu PD-L1 $\geq 1\%$ (21,3% vs 11,9%), zespołu Lyncha (10,9% vs 16,8%; na podstawie historii medycznej pacjenta, ogólnie u 26,5% - nieznanym).
 - Rozbieżność między wynikami testów lokalnych na dMMR / MSI-H a wynikami testów centralnych wynosi 14%.
 - Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności (ECOG ≤ 1) i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
 - Biorąc pod uwagę otwarty charakter badania trudno wyciągnąć formalne wnioski dotyczące jakości życia na podstawie wyników z wykorzystanych kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30,

EORTC QLQ-CR29, EQ-5D-3L). Ponadto istnieje duża dysproporcja w ilości uzupełnionych kwestionariuszy pomiędzy grupą NIV+IPI a ST (w zależności od kwestionariusza i tygodnia badania ok 120/132 pacjentów NIV+IPI i 30/77 ST).

- o Protokół badania był zmieniany wielokrotnie już w trakcie randomizacji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla interwencji vs chemioterapia na podstawie badania CheckMate 8HW. W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio interwencję z pembrolizumabem wnioskodawca przedstawił wyniki

W zakresie jakości życia i profilu bezpieczeństwa przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera pomiędzy NIV + IPI a PEM.

Ograniczenia syntezy badań według wnioskodawcy:

- W badaniu CheckMate 8HW nieznacznie wyższy niż badaniu KEYNOTE-177 był odsetek pacjentów rasy białej (ok. 75% vs ok. 85%). [str. 32 AKL]
- W badaniu KEYNOTE-177 wskazano, że 100% chorych z grupy PEM i 99% pacjentów z grupy ST miało lokalnie potwierdzony status MSI-H. W badaniu CheckMate 8HW status dMMR/MSI-H został potwierdzony u pacjentów centralnie (85% w grupie NIV + IPI vs 83% w grupie ST). [str. 32 AKL]
- W obu badaniach w odmienny sposób raportowano większość danych dot. stopnia zaawansowania i lokalizacji guza pierwotnego i przerzutów, poziomu ekspresji poszczególnych wskaźników molekularnych, a także historii wcześniejszego leczenia. W związku z powyższym w większości przypadków porównanie obu badań w zakresie ww. cech nie jest możliwe, natomiast tam gdzie dane raportowano w sposób jednolity, obserwowano dużego stopnia homogeniczność np. status mutacji BRAF, KRAS i NRAS, wcześniejsze leczenie systemowe CRC, wcześniejsza radioterapia. [str. 32 AKL]
- Pomiędzy badaniami odnotowano różnicę w dawkowaniu CET – w badaniu CheckMate 8HW CET był podawany w dawce 500 mg/m² IV, natomiast w badaniu KEYNOTE-177 CET był stosowany w dawce 400 mg/m² IV. [str. 36 AKL]
- W badaniu CheckMate 8HW w porównaniu z badaniem KEYNOTE-177 wyższy odsetek pacjentów z ramienia ST otrzymał badaną terapię (NIV+IPV / PEM) w ramach zaplanowanego w ramach protokołu cross-over (46% vs 36%). [str. 37 AKL]
- Porównanie interwencji NIV + IPI z pembrolizumabem miało charakter porównania pośredniego z wszystkimi tego ograniczeniami i konsekwencjami. [str. 88 AKL]

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Brak dostępnych badań pierwotnych umożliwiających bezpośrednie porównanie NIV+IPI względem pembrolizumabu w analizowanej populacji.
- Brak dostępnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniających zastosowanie NIV+IPI we wnioskowanej populacji.
- W badaniu CheckMate 8HW 100% pacjentów miało nowotwór w IV stopniu zaawansowania, a w badaniu KEYNOTE-177 ok. 50%.
- W badaniu KEYNOTE-177 status MSI-H potwierdzony wyłącznie lokalnie. W badaniu centralnym wyniki mogłyby się różnić - w badaniu CheckMate 8HW 14% pacjentów zdiagnozowanych lokalnie, zostało negatywnie ocenionych w badaniu centralnym.
- Głównym ograniczeniem modeli jest niemożność zrównoważenia wszystkich (znanych lub nieznanych) czynników modyfikujących efekt leczenia z powodu braku opublikowanych statystyk podsumowujących w badaniu KEYNOTE-177
- Odnotowano różnice między dwoma badaniami CheckMate 8HW i KEYNOTE-177, które mogą być źródłem potencjalnej heterogeniczności, co ma szczególne znaczenie dla użytej metody (porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera) w porównaniu pośrednim w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa.
- Przegląd systematyczny Chen 2024 oparty jest na badaniu CheckMate 8HW (brak innych badań RCT porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność niwolumabu z ipilimumabem vs terapia standardowa

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności NIV+IPI vs ST (badanie CheckMate 8HW)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI] [miesiące]		HR [95% CI]	Wartość p
		NIV+IPI N=171	ST N=84		
PFS*	47,0	54,1 [54,1; NE]	5,9 [4,4; 7,8]	0,21 [0,14; 0,31]	bd
	31,5**	NR [38,44; NE]	5,85 [4,37; 7,79]	0,21 [0,14; 0,32]	P < 0001

* PFS w ocenie BICR u pacjentów z centralnie potwierdzonym status dMMR/MSI-H

** dane z raportu EMA EPAR

Skróty: NE – nieoszacowany (not estimable); NR – nieosiągnięty (not reached)

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z terapią standardową przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów z potwierdzonym statusem dMMR/MIS-H.

Tabela 11. Średnia najmniejszych kwadratów dla zmiany wyników jakości życia (względem wartości początkowej) pacjentów w globalnej ocenie stanu zdrowia, mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (badanie CheckMate 8HW, 1L leczenia, RJG z dMMR/MSI-H)

Domena	MID	NIV+IPI		ST		Różnica LSM [95% CI]**
		N	LSM [95% CI]*	N	LSM [95% CI]*	NIV+IPI vs ST
Globalna ocena stanu zdrowia	5,0	110	7,33 [3,32; 11,07]	11	-8,42 [-17,23; 0,92]	15,75 [7,21; 24,29]

Dane pochodzą z publikacji Andre 2024

*dane odczytane z wykresu

** obliczenia własne wnioskodawcy

Skróty: LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean), MID - minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference)

Stosowanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się ze statystycznie istotną poprawą jakości życia w domenie globalnej oceny stanu zdrowia, mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Tabela 12. Odsetki pacjentów z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem jakości życia w globalnej ocenie stanu zdrowia, mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 – czas oceny 37 tygodni (badanie CheckMate 8HW, 1L leczenia, RJG z dMMR/MSI-H)

Jakości życia pacjentów w globalnej ocenie stanu zdrowia	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
	NIV+IPI	ST		
Poprawa	42/106 (40%)	3/11 (27%)	RR = 1,45 [0,54; 3,92]	RD = 0,12 [-0,16; 0,40]
Stabilizacja	47/106 (44%)	3/11 (27%)	RR = 1,63 [0,61; 4,37]	RD = 0,17 [-0,11; 0,45]
Pogorszenie	17/106 (16%)	5/11 (45%)	RR = 0,35 [0,16; 0,77]	RD = -0,29 [-0,60; 0,01]

Dane pochodzą z publikacji Lonardi 2024

W 37 tyg. obserwacji u 40% chorych leczonych NIV + IPI (N = 106) odnotowano poprawę w domenie globalnej oceny stanu zdrowia kwestionariusza EORTC QLQ-C30, natomiast w grupie leczonej ST poprawę w tej domenie odnotowano jedynie u 3 chorych (27%; N = 11), stabilizacja odpowiednio 44 vs 27 %, pogorszenie: 16 vs 45%.

Tabela 13. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wybranych wyników jakości życia pacjentów, mierzonej kwestionariuszami EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 oraz EQ-5D-3L (badanie CheckMate 8HW, 1L leczenia, RJG z dMMR/MSI-H)

Domena	MID	LSM [95% CI]		Różnica LSM [95% CI]
		NIV+IPI	ST	NIV+IPI vs ST
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 – czas oceny: 21 tyg.				
Globalna ocena stanu zdrowia	5,0	9,07 [5,74; 12,41]	-1,43 [-7,08 ; 4,07]	10,6 [4,28; 16,72]
Funkcjonowanie fizyczne	6,0	4,97 [2,15; 7,79]	-2,33 [-7,20; 2,53]	7,3 [1,92; 12,68]
Pełnienie ról społecznych	7,0	6,38 [2,15; 10,61]	-5,66 [-13,10; 1,89]	12,0 [3,08; 20,27]
Funkcjonowanie społeczne	6,0	8,30 [4,58; 12,15]	1,30 [-7,97; 5,35]	9,6 [2,27; 16,93]
Zmęczenie	6,0	-7,46 [-11,56; -3,48]	9,20 [2,28; 16,25]	-16,8 [-24,38; -8,94]
Nudności i wymioty	4,0	-6,31 [-9,26;-3,48]	-2,07 [-6,18; 2,02]	-4,3 [-7,73; -0,75]
Kwestionariusz EORTC QLQ-CR29 – czas oceny: 21 tyg.				
Krew i śluz w stolcu	10,0	-2,33 [-4,00; -0,66]	2,53 [-0,15; 5,23]	-4,7 [-7,89; -1,83]
Uczucie wzdęcia brzucha	10,0	-9,64 [-14,00; -5,15]	0,00 [-7,72; 7,92]	-9,6 [-18,22; -1,06]
Kwestionariusz EQ-5D-3L – czas oceny: 21 tyg.				
Wizualna skala analogowa (VAS)	7,0	9,33 [6,12; 12,79]	2,53 [-3,10; 8,05]	6,8 [0,61; 12,99]
Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (UI)	0,08	0,10 [0,06 ; 0,14]	0,04 [-0,02; 0,10]	0,06 [-0,01; 0,13]

Skróty: LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean), MID - minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference)

Stosowanie NIV + IPI w 1. linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym RJG z dMMR/MSI-H w porównaniu z ST wiązało się z klinicznie istotną poprawą w następujących domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30: globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, nudności i wymioty. Terapia NIV + IPI w porównaniu z otrzymywaniem ST, wiązała się ze statystycznie istotną poprawą jakości życia pacjentów dla objawów mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-CR29, takich jak: krew i śluz w stolcu oraz uczucie wzdęcia brzucha. U chorych otrzymujących NIV + IPI odnotowano statystycznie istotną poprawę jakości życia w domenie wizualnej skali analogowej (VAS) oraz numeryczną poprawę dla wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI), które były oceniane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.

Skuteczność niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności NIV + IPI vs PEM

Punkt końcowy	Porównania pośrednie				
					Marinelli 2024 HR [95% CI]
PFS					0,44 [0,31; 0,63]

IS przewagę NIV + IPI względem PEM w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby i redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby.

[illegible]

Tabela 16. Odsetki pacjentów z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem jakości życia w globalnej ocenie stanu zdrowia, mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu CheckMate 8HW i KEYNOTE-177

Jakości życia pacjentów w globalnej ocenie stanu zdrowia	RR [95% CI]				porównanie pośrednie
	Czas oceny	NIV+IPI vs ST	Czas oceny	PEM vs ST	NIV + IPI VS PEM
Poprawa	37 tyg.	RR = 1,45 [0,54; 3,92]	18 tyg.	RR = 2,18 [1,38; 3,44]	RR = 0,67 [0,22; 1,98]
Stabilizacja		RR = 1,63 [0,61; 4,37]		RR = 0,91 [0,71; 1,16]	RR = 1,79 [0,65; 4,94]
Pogorszenie		RR = 0,35 [0,16; 0,77]		RR = 0,65 [0,45; 0,92]	RR = 0,54 [0,23; 1,28]

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane dla porównania bezpośredniego NIV+IPI vs ST (badanie CheckMate 8HW)

Punkt końcowy		n/N (%)		NIV+IPI vs ST	
		NIV+IPI	ST	RR (95% CI)	NNT [95% CI]
AE 3. lub 4. stopnia		96/200 (48%)	59/88 (67%)	RR = 0,72 [0,58; 0,88]	NNT = 5 [3; 14]
zgon	ogółem	44/200 (22%)	37/88 (42%)	RR = 0,52 [0,37; 0,75]	NNT = 5 [3; 12]
	uznany za związany z progresją choroby	28/200 (14%)	24/88 (27%)	RR = 0,51 [0,32; 0,83]	NNT = 8 [4; 36]
SAE	ogółem	91/200 (46%)	69/88 (78%)	RR = 0,58 [0,48; 0,70]	NNT = 3 [2; 5]
	3. lub 4. stopnia	45/200 (23%)	37/88 (42%)	RR = 0,54 [0,38; 0,76]	NNT = 5 [3; 13]
TRAE	ogółem	160/200 (80%)	83/88 (94%)	RR = 0,85 [0,78; 0,92]	NNT = 7 [5; 14]

Punkt końcowy	n/N (%)		NIV+IPI vs ST	
	NIV+IPI	ST	RR (95% CI)	NNT [95% CI]
3. lub 4. stopnia	46/200 (23%)	42/88 (48%)	RR = 0,48 [0,34; 0,67]	NNT = 4 [3; 8]

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (adverse events), NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. number needed to treat); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events).

W badaniu CheckMate 8HW leczenie schematem NIV+IPI w porównaniu do ST wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu, AE 3. lub 4. stopnia, SAE (w tym 3. lub 4. stopnia) oraz TRAE.

Stosowanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia następujących TRAE: świądu, niedoczynności tarczycy i niedoczynności nadnerczy. Otrzymywanie NIV + IPI w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia TRAE takich jak: biegunka, astenia, nudności.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w grupie NIV+IPI należały świąd (22%), biegunka (21%) i niedoczynność tarczycy (16%). Najczęściej raportowanym SAE w tej grupie pacjentów była niedoczynność nadnerczy, występująca u 4% chorych, natomiast wśród SAE 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem najczęściej zgłaszano niedoczynność nadnerczy (u 3% chorych) oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (u 3% chorych).

Szczegóły w rozdz. 5.1.6. AKL wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab

Tabela 18. Bezpieczeństwo terapii NIV + IPI vs PEM stosowanych w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RJG z dMMR/MSI-H – porównanie metodą Buchera na podst. badań CheckMate 8HW i Keynote-177

Punkt końcowy		NIV + IPI vs PEM RR [95% CI]
AE	Ogółem	RR = 1,03 [0,98; 1,08]
	3. lub 4. stopnia / ≥3. stopnia	RR = 1,00 [0,77; 1,31]
SAE ogółem		RR = 0,75 [0,55; 1,03]
TRAE	Ogółem	RR = 1,05 [0,93; 1,18]
	3. lub 4. stopnia / ≥3. stopnia	RR = 1,50 [0,94; 2,40]
TR-SAE ogółem		RR = 1,72 [0,88; 3,37]

Pomiędzy terapią NIV + IPI, a PEM nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE 3. lub 4. stopnia / AE ≥3. Stopnia, SAE ogółem, TRAE ogółem, TRAE 3. lub 4. stopnia / ≥3. stopnia i TR-SAE.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

Przyjęto, że komparatorami dla wnioskowanej interwencji (NIV + IPI) są:

- pembrolizumab (PEM),
- terapia standardowa: chemioterapia (ST)
(komentarz analityka Agencji: ostatecznie uwzględnione w AE wnioskodawcy schematy ST przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA).

Populacja docelowa

Populację docelową analizy ekonomicznej wnioskodawcy stanowią „dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego raka jelita grubego (CRC) z obecną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), spełniający kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego”.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca wskazał, iż „wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki”.

Horyzont czasowy

Wnioskodawca uwzględnił dożywotni horyzont czasowy

Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano gotowy model wnioskodawcy, „który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń”.

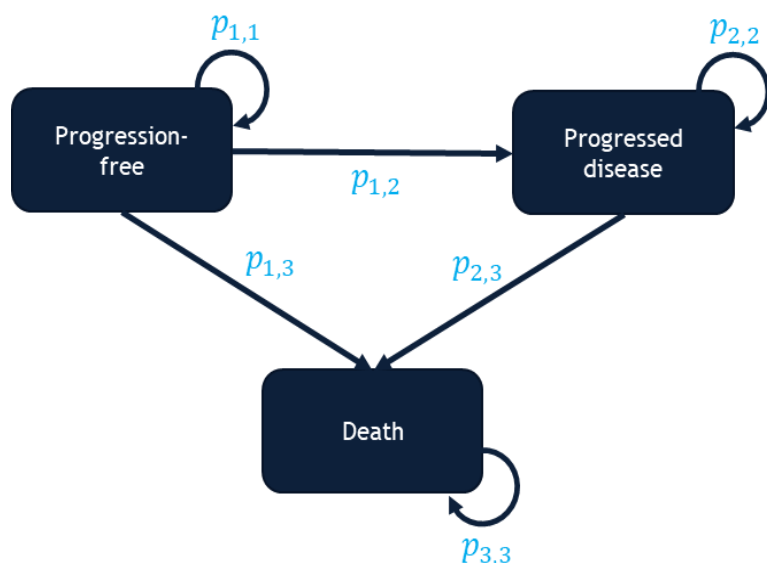
Wykorzystano model semi-Markowa, odzwierciedlający „naturalny przebieg choroby u pacjentów z populacji docelowej”, uwzględniający zmienne w czasie prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami zdrowia. „Przejścia między stanami są determinowane przez zestaw prawdopodobieństw przejścia, zdefiniowany w formie trójwymiarowej tablicy, w której wiersze odpowiadają stanom zdrowia, kolumny czasowi cyklu modelu, a trzeci wymiar to czas przebywania w danym stanie zdrowia”.

W modelu uwzględniono 3 wykluczające się stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PFS) – stan wejściowy do modelu,
- progresję choroby (PD, ang. progressed disease),
- zgon – stan absorbujący.

„W modelu nie rozróżniono stanów związanych z leczeniem (w trakcie i po zakończeniu leczenia) i w związku z tym prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami nie zależą od tego, czy pacjenci są w trakcie leczenia czy po terapii”. Natomiast koszty terapii zależą od tego, czy u pacjenta stosowane jest leczenie i wyznaczone są w oparciu o dane dotyczące czasu trwania terapii.

Schemat modelu wnioskodawcy, z zaznaczonymi możliwymi przejściami między poszczególnymi stanami zdrowia przedstawiono na rycinie poniżej.



Ryc. 1 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wynosi 28 dni, uwzględniono także korektę połowy cyklu. Nie wskazano przyjętej liczby dni w roku.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników analizy klinicznej uwzględnionych w AKL wnioskodawcy: CM-8HW (wyniki dla NIV+IPI i ST) oraz wyników [redacted] Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4. niniejszej AWA (patrz też: rozdz. 2. niniejszej AWA). W analizie podstawowej AE wnioskodawcy uwzględniono:

- prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby (dla NIV+IPI i ST oraz PEM): badanie CM-8HW,
- [redacted]
- [redacted]

Wnioskodawca wskazał, iż „czas trwania leczenia I linii terapii NIV+IPI oraz ST przyjęto w oparciu o dane odnośnie średniej liczby dawek przyjętych przez pacjentów w badaniu CM 8HW. Dla PEM średnią liczbę dawek określono na podstawie mediany czasu trwania leczenia z badania KEYNOTE 177”.

W AE wnioskodawcy uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych:

- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 5% pacjentów, raportowane w badaniach, tj.: zapalenie wątroby, neutropenia, wysypka, biegunka, niewydolność nadnerczy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, astenia, zmniejszona liczba neutrofilów, nadciśnienie, podwyższony poziom lipazy, zapalenie płuc, ból brzucha, niedokrwistość, zmęczenie, hipokaliemia, hiponatremia.

Zużycie zasobów

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Założono, iż w ramach ST stosowanych jest

w ramach analizy podstawowej uwzględniono

Szczegóły dotyczące schematów ST uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Schematy ST uwzględnione w AE wnioskodawcy

Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
Schemat leczenia	Udział	Schemat leczenia	Udział
1	100%	1	100%
2	100%	2	100%
3	100%	3	100%
4	100%	4	100%
5	100%	5	100%
6	100%	6	100%
7	100%	7	100%
8	100%	8	100%
Razem	100%	Razem	100%

„W modelu obliczeniowym uwzględniono możliwość dzielenia fiolek leku między pacjentów. W przypadku uwzględnienia w obliczeniach opcji dzielenia fiolek między pacjentów koszt terapii wyznaczany jest na podstawie zużytej części opakowania, natomiast w przypadku braku uwzględnienia dzielenia fiolek między pacjentów płatnik ponosi koszt każdego otwartego opakowania leku. (...) w niniejszej analizie uwzględniono dzielenie fiolek leków (płatnik nie ponosi kosztu niewykorzystanej części leku)”.

Uwzględnione koszty

W ramach CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (bezpośrednie koszty medyczne):

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia, w tym koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów i źródeł wykorzystanych do ich oszacowania znajdują się w rozdz. 3.7. i A.2. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej AE wartości użyteczności dla stanów zdrowia zaczerpnięto z badania CM-8HW (uwzględniono dane dla wszystkich ramion badania, tj. niezależnie od zastosowanego leczenia), przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności (Golicki 2009).

Tabela 20. Wartości użyteczności w analizie podstawowej AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
PFS		CM-8HW, Golicki 2009
PD		

Wnioskodawca uwzględnił spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, dane zaczerpnięto z modelu globalnego wnioskodawcy. Założono naliczanie ich w pierwszym cyklu modelu dla każdej z porównywanych terapii i obliczano „jako iloczyn częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla danej interwencji (...), czasu ich trwania oraz przypisanych im wartości utraty użyteczności”. Ponadto, na podstawie publikacji Golicki 2021 (polskie dane dotyczące „wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L”) określono spadek użyteczności związany z wiekiem.

Szczegółowe wartości i spadki użyteczności uwzględnione w modelu przedstawiono w rozdz. 3.5. AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	NIV+IPI	ST	PEM
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]		109 640	172 074
RSS			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ dla porównania NIV+IPI vs ST w wariantcie z RSS wyniósł [redacted] (bez RSS: 109,64 tys. zł/QALY), natomiast dla porównania NIV+IPI vs PEM wyniósł [redacted] (bez RSS: 172,07 tys. zł/QALY). Wartości te w wariantcie z RSS znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę NIV+IPI nad ST w populacji docelowej (badanie CM-8HW), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵ (**komentarz analityka Agencji: wysokość progu aktualna na dzień złożenia wniosku: 217 641 zł/QALY, oszacowania uwzględniające wysokość progu aktualną na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA przedstawiono w rozdz. 5.3.2. w AWA**), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, wyniosły dla porównania:

- NIV+IPI vs ST:
 - Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]
 - Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED]
 - Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED]
 - Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]
- NIV+IPI vs PEM:
 - Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]
 - Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED]
 - Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED]
 - Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto, natomiast [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Powyższe oszacowania wnioskodawcy uwzględniają wyliczenia cen progowych dla obu leków (tj. Opdivo i Yervoy). W AE wnioskodawcy przedstawiono także inny wariant oszacowania cen progowych, tj. cenę progową danego preparatu wnioskowanego przy założeniu wnioskowanej ceny drugiego z wnioskowanych preparatów. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.2 AE wnioskodawcy.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem analizy podstawowej (zmiana wnioskowania, największy wzrost kosztów inkrementalnych). Więcej szczegółów przedstawiono w rozdziałach 2.11., 5., 6., A.1.2. i A.1.3. AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NIV+IPI ze wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami testowano następujące parametry i założenia (łącznie 15 scenariuszy dla porównania NIV+IPI vs ST i 17 scenariuszy dla porównania NIV+IPI vs PEM):

- alternatywną długość horyzontu czasowego;
- brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych;
- alternatywne dane dotyczące charakterystyki populacji;
- alternatywny sposób ekstrapolacji prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby;
- alternatywny czas trwania leczenia;
- alternatywne źródła i wartości użyteczności;
- alternatywne schematy leczenia w ramieniu ST;
- alternatywny rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia po terapii ST w pierwszej linii;
- alternatywne dawkowania NIV i PEM;
- alternatywne koszty monitorowania w stanie PFS;
- alternatywne modelowanie krzywej TTP w ramieniu PEM;
- alternatywne dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów bez progresji choroby.

W wariancie z RSS, największy wpływ na wyniki CUA miały dla poszczególnych porównań:

- NIV+IPI vs ST: [REDACTED]

⁵ Aktualna wysokość progu: 244 821 zł/QALY

- NIV+IPI vs PEM:

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii NIV+IPI przy założonym progu opłacalności (wysokość progu na dzień złożenia wniosku: 217 641 zł/QALY) w wariancie z RSS wynosi:

- w porównaniu z ST:
- w porównaniu z PEM:

Ryc. 2 Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie NIN+IPI vs ST, wariant z RSS

Ryc. 3 Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie NIN+IPI vs PEM, wariant z RSS

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS znajdują się w rozdz. A.1.2. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. 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	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Należy jednak zwrócić uwagę, iż model elektroniczny wnioskodawcy nie umożliwia dokonania obliczeń z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał NIV+IPI względem ST i PEM, co jest zbieżne z podejściem w AE wnioskodawcy. Jednakże w AKL w ramach ST stosowano inne schematy niż schematy uwzględnione w ramach ST w AE wnioskodawcy (tj. AKL: mFOLFOX6, mFOLFOX6+BEV, mFOLFOX6+CET, FOLFIRI, FOLFIRI+BEV i FOLFIRI+CET vs AE: FOLFOX4, FOLFOX4+CET, FOLFOX4+PAN, FOLFIRI, FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET i FOLFIRI+PAN).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności
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	Wnioskodawca wykorzystał przegląd systematyczny przeprowadzony na wcześniejsze potrzeby wnioskodawcy. Dostarczono dokumenty źródłowe, umożliwiające weryfikację poprawności przeprowadzonego przeglądu.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy. Ponadto, w AE wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę: ograniczenia zastosowanego modelu globalnego, brak polskich danych dotyczących charakterystyki pacjentów, ograniczenia dotyczące przyjętego czasu trwania leczenia, uwzględnione schematy leczenia wchodzące w skład ST, dostępne źródła danych kosztowych. Szczegółowe ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdz. 9. AE wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy w większości przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

W AE wnioskodawcy założono, że czas trwania leczenia (ToT) wnioskowaną technologią wyznacza średnia liczba dawek przyjętych przez pacjentów w badaniu CM 8HW, tj. 3,7 dawek w fazie indukującej i 13,6 dawek w fazie podtrzymującej. Analogiczne podejście (czas trwania leczenia oparty na średniej liczbie przyjętych w badaniu dawek) zastosowano dla komparatorów. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości ToT: wyznaczony w oparciu o krzywą ToT oraz w oparciu o czas do progresji choroby, z dodatkowym założeniem dla obu scenariuszy, iż maksymalny czas trwania leczenia wynosi 2 lata. Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego „leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu”, m.in.: do czasu progresji choroby, nie wskazano natomiast maksymalnego czasu leczenia. Natomiast założenia wnioskodawcy o maksymalnie dwuletnim stosowaniu wnioskowanej terapii są zgodnie z zapisami ChPL Opdivo.

Po dacie złożenia wniosku, a przed datą przekazania uzupełnień ws. minimalnych wymagań zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ (z dnia 17.09.2025 r.). Względem obwieszczenia, uwzględnionego w AE wnioskodawcy (z dnia 19.03.2025 r.), nie uległy zmianie terapie refundowane w aktualnie wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym, iż w AE wnioskodawcy ceny poszczególnych leków zaczerpnięto z innych źródeł niż obwieszczenie MZ, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych w zakresie aktualizacji cen komparatorów po publikacji nowego obwieszczenia MZ.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca wskazał, iż w ramach:

- walidacji wewnętrznej przeprowadzono systematyczne testowanie modelu, przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wnioskodawca zadeklarował usunięcie wszystkich błędów wykrytych podczas walidacji wewnętrznej;
- oceny konwergencji odnaleziono jedną analizę ekonomiczną: Chu 2018, jednakże ze względu na brak w ww. publikacji danych dotyczących terapii w I linii leczenia i poczynionym przez autorów tej analizy założeniu o takiej samej (lub lepszej) skuteczności terapii I linii jak skuteczność w linii III, wnioskodawca odstąpił od porównania AE wnioskodawcy z analizą ekonomiczną Chu 2018.

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej, wnioskodawca wskazał, iż „w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, których wyniki mogły zostać porównane z wynikami niniejszej analizy”.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Jednakże, w związku z brakiem raportu z walidacji wewnętrznej, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Cena progowa – uwzględnienie nowej wysokości progu

Po dacie złożenia wniosku zmianie uległa wysokość progu opłacalności, w związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dotyczące ceny progowej wnioskowanych technologii. Do obliczeń wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy, w którym zaktualizowano wysokość progu (tj. 244 821 zł/QALY). Uwzględniono wyliczenia cen progowych dla obu leków (tj. Opdivo i Yervoy) jednocześnie.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy, wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, wyniosły dla porównania:

- NIV+IPI vs ST:
 - Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]
 - Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED]
 - Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED]
 - Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]
- NIV+IPI vs PEM:
 - Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]

- Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED]
- Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED]
- Yervoy 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Wysokość RSS

Zgodnie z danymi uzyskanymi od MZ, w rozpatrywanych wcześniej wnioskach refundacyjnych dla leków Opdivo i Yervoy dotyczących różnych wskazań, [REDACTED]

W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające [REDACTED]. Do obliczeń wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy, w którym zmieniono ceny z RSS dla leków Opdivo i Yervoy:

- Opdivo 1 fiol. á 10 ml: cena z RSS zgodna z pismem MZ PLR.4500.1891.2023.25.SKA (pismo z dnia 12.06.2025 r.);
- Opdivo 1 fiol. á 4 ml: cena z RSS zgodna z pismem MZ PLR.4500.1890.2023.30.SKA (pismo z dnia 12.06.2025 r.);
- Yervoy 1 fiol. á 40 ml: cena z RSS zgodna z pismem MZ PLR.4503.384.2025.2.AŁA (pismo z dnia 15.09.2025 r.);
- Yervoy 1 fiol. á 10 ml: cena z RSS zgodna z pismem MZ PLR.4503.385.2025.2.AŁA (pismo z dnia 15.09.2025 r.).

Szczegóły dotyczące uwzględnionych w ramach obliczeń własnych Agencji cen z RSS leków Opdivo i Yervoy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ceny leków z RSS uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	
			Założenia dot. RSS	Cena za opakowanie uwzględniona w obliczeniach
Cena z RSS	Opdivo 1 fiol. á 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Opdivo 1 fiol. á 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Yervoy 1 fiol. á 40 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Yervoy 1 fiol. á 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji w zakresie uwzględnienia alternatywnych cen z RSS cen leków Opdivo i Yervoy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej, wariant z RSS – oszacowania Agencji

Scenariusz analizy		Δ Koszt [zł]	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł/opak.]
BC wnioskodawcy	NIV+IPI vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opdivo 1 fiol. á 10 ml*: [REDACTED] Opdivo 1 fiol. á 4 ml*: [REDACTED] Yervoy 1 fiol. á 40 ml*: [REDACTED] Yervoy 1 fiol. á 10 ml*: [REDACTED]
	NIV+IPI vs PEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opdivo 1 fiol. á 10 ml*: [REDACTED] Opdivo 1 fiol. á 4 ml*: [REDACTED]

					Yervoy 1 fiol. á 40 ml*: [REDACTED] Yervoy 1 fiol. á 10 ml*: [REDACTED]
NIV+IPI vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		Opdivo 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] Opdivo 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED] Yervoy 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED] Yervoy 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]
NIV+IPI vs PEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		Opdivo 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED] Opdivo 1 fiol. á 4 ml: [REDACTED] Yervoy 1 fiol. á 40 ml: [REDACTED] Yervoy 1 fiol. á 10 ml: [REDACTED]

* Ceny progowe uwzględniające aktualnie obowiązującą wysokość progu opłacalności, tj. 244 821 zł/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, uwzględniającymi alternatywne ceny z RSS dla leków Opdivo i Yervoy, stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w miejsce [REDACTED] [REDACTED]. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS z perspektywy NFZ dla porównania NIV+IPI vs ST wyniósł [REDACTED] natomiast dla porównania NIV+IPI vs PEM wyniósł [REDACTED]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji schematu NIV+IPI ze środków publicznych dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, natomiast w scenariuszu nowym założono finansowanie schematu NIV+IPI ze środków publicznych dla pacjentów w ocenianym wskazaniu (dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego raka jelita grubego z obecną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, spełniający kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego).

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci do leczenia w I linii zaawansowanego raka jelita grubego (stopień zaawansowania IV lub III nieoperacyjny) z obecną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR/MSI-H), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczących zapadalności na raka jelita grubego oraz odsetka pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby,
- danych literaturowych dotyczących odsetka pacjentów z progresją do stadium IIIb lub IV kwalifikujących się do terapii 1.linii oraz odsetka pacjentów z dMMR/MSI-H,

Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność wnioskowanej populacji wynosi [] w pierwszym oraz [] w drugim roku refundacji.

Udziały w rynku

Udziały rynkowe w AWB wnioskodawcy oszacowano na podstawie []

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Udziały w rynku w analizie podstawowej – dane wnioskodawcy

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
NIV+IPI				
PEM				
ST				
SUMA	100%	100%	100%	100%

Skróty: NIV+IPI – niwolumab z ipilimumabem; PEM – pebrolizumab; ST – terapia standardowa

Uwzględnione koszty

Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto w oparciu o dane i obliczenia przeprowadzone w analizie ekonomicznej, bazując na przebiegu choroby w czasie wyznaczonym w oparciu o założenia dotyczące efektywności interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	24,24	84,33		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB testowano wpływ zmian kluczowych parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki (przy założeniu, że pozostałe parametry pozostają na poziomie analizy podstawowej). Przetestowano 24 scenariusze, w ramach których testowano:

- alternatywne założenia i wartości przyjęte w celu oszacowania liczebności populacji, u której będzie stosowana wnioskowana interwencja,
- alternatywne udziały w rynku leków,
- alternatywne parametry dotyczące stosowania leków (m.in. dawkowanie, czas stosowania terapii).

Poszczególne scenariusze zostały szczegółowo opisane w rozdziale 2.9. AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. 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?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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?	TAK / ?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK / ?	Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach PL B.4 (stopień zaawansowania IV) są spójne z założeniami wnioskodawcy. Brak danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania III spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 6 AWB wnioskodawcy) dotyczą niepewności w zakresie:

- oszacowanej liczebności populacji z uwagi na niepewność danych wykorzystanych do jej oszacowania (kumulacja danych z różnych źródeł),
- efektywności i kosztów wnioskowanej interwencji i komparatorów przyjętych na podstawie oszacowań z analizy ekonomicznej (ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na ograniczenia AWB),
- udziałów rynkowych z uwagi na ograniczoną wiarygodność wykorzystanego badania ankietowego (nie odnaleziono danych literaturowych ani danych NFZ).

Ograniczenia odnalezione przez analityków Agencji:

- Ankietowana przez Agencję Ekspertka, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki ds. onkologii klinicznej wskazała, że obecna liczba chorych w ocenianym wskazaniu z nowotworem uogólnionym (IV stopień zaawansowania) wynosi ok. 150 i szacuje, że schemat NIV+IPI będzie stosować ok. 70% chorych, co daje ok 105 pacjentów rocznie. Jednocześnie Ekspertka wskazała, że nie jest w stanie oszacować liczby pacjentów w ocenianym wskazaniu z nowotworem miejscowo zaawansowanym (III stopień zaawansowania) poza możliwościami leczenia operacyjnego. Tym samym oszacowanie wnioskodawcy dotyczące liczebności pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną terapię (tj. [REDACTED] w I oraz [REDACTED] pacjentów w II roku refundacji), odnoszące się do populacji z rakiem zarówno w IV jaki i III nieoperacyjnym stadium zaawansowania wydaje się zbieżne z przewidywaniem Ekspertki.
- Oszacowania liczebności pacjentów wnioskodawcy zwalidowano z danymi NFZ pozyskanymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ (data odcięcia: 10.11.2025 r.). Pozyskano dane dotyczące liczby pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którzy stosowali pembrolizumab w ramach programu lekowego B.4. Liczba ta w latach 2023, 2024 i 2025 roku wyniosła odpowiednio: 123, 266 oraz 296 pacjentów.

Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności wnioskowanej populacji wydają się być racjonalne, jednakże należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów z nowotworem miejscowo zaawansowanym (III stopień zaawansowania), u których wnioskowana interwencja byłaby stosowana obarczona jest dużą niepewnością z uwagi na brak danych.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zidentyfikowali pewne ograniczenia AWB wnioskodawcy, jednakże z uwagi na brak wiarygodnych danych alternatywnych, odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W ramach prośby o opinie ekspertów klinicznych zwrócono się również z pytaniem o ewentualne uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego. Eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Opdivo / niwolumab w skojarzeniu z Yervoy / ipilimumab we wskazaniu zaawansowanego raka jelita grubego w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 12 listopada 2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych niwolumab / ipilimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na potwierdzoną w badaniu klinicznym skuteczność interwencji vs chemioterapia + leczenie celowane. W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na brak dowodów klinicznych na skuteczność interwencji w zaawansowanym raku jelita grubego.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo / niwolumab + Yervoy / ipilimumab

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025	Niwolumab w połączeniu z ipilimumabem w leczeniu nieleczonego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.	Niwolumab w połączeniu z ipilimumabem może być stosowany [...] jako opcja terapeutyczna w przypadku nieleczonego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania u osób dorosłych. Wyniki badań klinicznych pokazują, że w porównaniu z chemioterapią, niwolumab w połączeniu z ipilimumabem wydłuża czas do pogorszenia się stanu pacjenta oraz wydłuża jego życie. Pośrednie porównania sugerują, że niwolumab w połączeniu z ipilimumabem również wydłuża czas do pogorszenia się stanu pacjenta oraz wydłuża jego życie w porównaniu z pembrolizumabem. Szacunki dotyczące opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.
CDA-AMC 2025	Niwolumab w połączeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem jelita grubego o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.	Refundacja pod pewnymi warunkami Opdivo w połączeniu z Yervoy powinno być refundowane wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie, miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC), którzy nie byli wcześniej leczeni terapią systemową w zaawansowanym stadium choroby i nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego oraz u których potwierdzono status MSI-H lub dMMR guza. Opdivo w połączeniu z Yervoy powinien być refundowany wyłącznie w przypadku przepisania go przez lekarzy posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu pacjentów z mCRC oraz w przypadku obniżenia ceny leku Opdivo w połączeniu z lekiem Yervoy.
HAS 2025	Leczenie pierwszego rzutu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego (CRC) u dorosłych pacjentów z niedoborem systemu naprawy nieprawidłowych par DNA (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).	Opinia pozytywna dotycząca refundacji wyłącznie w przypadku leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z <u>przerzutowym</u> rakiem jelita grubego (CRC), który nie kwalifikuje się do resekcji od samego początku, z niedoborem systemu naprawy niedopasowań DNA (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H). Negatywna opinia w sprawie refundacji w pozostałych sytuacjach objętych wskazaniem (<i>rak zaawansowany</i>). Komisja uważa, że połączenie Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) zapewnia niewielką poprawę świadczeń medycznych (ASMR IV) w porównaniu z chemioterapią ± terapią celowaną w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, nieresekcyjnym z MSI-H lub dMMR. Wobec braku konkretnych danych klinicznych dotyczących pacjentów bez przerzutów (nieobjętych badaniem CheckMate 8HW) komisja ds. przejrzystości nie zaleciła stosowania tej kombinacji.

Ponadto odnaleziono informację, że niemiecka agencja G-Ba jest w trakcie oceny analizowanej technologii; opinia ma zostać wydana w grudniu 2025 r. Opublikowany raport IQWiG⁶ wskazuje na brak porównania interwencji z właściwym komparatorem (pembrolizumabem), co powoduje brak możliwości wykorzystania przedstawionego przez wnioskodawcę badania do wykazania dodatkowej korzyści klinicznej.

⁶ https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8867/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1189.pdf, data odczytu: 19.11.2025 r.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku Opdivo ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak			
Belgia	Tak	Tak			
Bułgaria	Tak	Tak			
Chorwacja	Tak	Tak			

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Cypr	Tak	Tak			
Czechy	Tak	Tak			
Dania	Tak	Tak			
Estonia	Tak	Tak			
Finlandia	Tak	Tak			

• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518 • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	Tak	Tak			
Grecja	Tak	Tak			
Hiszpania	Tak	Tak			
Królestwo Niderlandów	Tak	Tak			

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Irlandia	Tak	Tak			
Islandia	Tak	Tak			
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy			
Litwa	Tak	Tak			
Luksemburg	Tak	Tak			
Łotwa	Tak	Tak			
Malta	Tak	Tak			

• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518 • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy	Tak	Tak			
Norwegia	Tak	Tak			
Portugalia	Tak	Tak			
Rumunia	Tak	Tak			
Słowacja	Tak	Tak			
Słowenia	Tak	Tak			

• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909991220518 • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 4 ml, GTIN: 05909991220501					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	Tak	Tak			
Szwecja	Tak	Tak			
Węgry	Tak	Tak			
Włochy	Tak	Tak			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Opdivo (opakowania: 1 fiol. á 10 ml i 1 fiol. á 4 ml) jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych w poszczególnych krajach. Tylko w jednym kraju lek Opdivo jest refundowany w ocenianym aktualnie wskazaniu (w Szwecji), natomiast w 15 krajach jest refundowany w II linii leczenia raka jelita grubego.

W 27 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Najniższa⁸ minimalna cena zbytu leku Opdivo (1 fiol. á 10 ml) występuje w Norwegii i wynosi 3 954,97 zł. Najwyższa maksymalna cena zbytu leku Opdivo (1 fiol. á 10 ml) wynosi 6 391,35 zł i występuje we Włoszech. Dla leku Opdivo (1 fiol. á 4 ml) najniższa minimalna cena zbytu występuje na Węgrzech i wynosi 1 562,41 zł, a najwyższa maksymalna cena zbytu wynosi 2 544,28 i występuje we Włoszech.

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku Yervoy ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459 • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak			
Belgia	Tak	Tak			
Bułgaria	Tak	Tak			
Chorwacja	Tak	Tak			
Cypr	Tak	Tak			
Czechy	Tak	Tak			

⁷ We wniosku refundacyjnym wskazano, iż instrument dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Opdivo został ustanowiony w Czechach i Królestwie Niderlandów, natomiast zgodnie z treścią dokumentów dołączonych do wniosku refundacyjnego, RSS dla leku Opdivo obowiązuje w Holandii i Królestwie Niderlandów.

⁸ Wnioskodawca wskazał, iż „Ceny z poszczególnych państw UE i EFTA zostały przeliczone w złotych polskich po średnim kursie NBP z miesiąca kwietnia 2025 r.”

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Dania	Tak	Tak			
Estonia	Tak	Tak			
Finlandia	Tak	Tak			
Francja	Tak	Tak			
Grecja	Tak	Tak			
Hiszpania	Tak	Tak			
Holandia	Tak	Tak			
Irlandia	Tak	Tak			
Islandia	Tak	Tak			
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy			

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442						
Państwo		Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Litwa		Tak	Tak			
Luksemburg		Tak	Tak			
Łotwa	Yervoy 1 fiol. á 40 ml	Tak	Tak			
	Yervoy 1 fiol. á 10 ml	Tak	Tak			
Malta		Tak	Tak			
Niemcy		Tak	Tak			
Norwegia		Tak	Tak			
Portugalia		Tak	Tak			
Rumunia		Tak	Tak			
Słowacja		Tak	Tak			
Słowenia		Tak	Tak			

• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 40 ml, GTIN: 05909990872459 • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. á 10 ml, GTIN: 05909990872442					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	Tak	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	Tak	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	Tak	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	Tak	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lek Yervoy (opakowania: 1 fiol. á 40 ml i 1 fiol. á 10 ml) jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych w poszczególnych krajach. Tylko w jednym kraju lek Yervoy jest refundowany w ocenianym aktualnie wskazaniu (w Szwecji), natomiast w 10 krajach jest refundowany leczeniu raka jelita grubego MSI-H, a w jednym

w II linii leczenia raka jelita grubego. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Najniższa⁹ minimalna cena zbytu leku Yervoy występuje w Rumunii i wynosi 45 025,30 zł dla opakowania 1 fiol. á 40 ml oraz 11 246,32 zł dla opakowania 1 fiol. á 10 ml. Najwyższa maksymalna cena zbytu leku Yervoy wynosi 93 481,45 zł dla opakowania 1 fiol. á 40 ml oraz 22 526,03 zł dla opakowania 1 fiol. á 10 ml i występuje w Bułgarii

⁹ Wnioskodawca wskazał, iż „Ceny z poszczególnych państw UE i EFTA zostały przeliczone w złotych polskich po średnim kursie NBP z kwietnia 2025 r.”

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna	Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H); wersja 1.0, Kraków, maj 2025
Analiza ekonomiczna	Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H); wersja 1.0, Kraków, maj 2025
Analiza wpływu na budżet	Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H); wersja 1.0, Kraków, maj 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H); wersja 1.0, Kraków, maj 2025

Badania pierwotne i wtórne

Andre 2024	Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. CheckMate 8HW Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2024 Nov 28;391(21):2014-2026. doi: 10.1056/NEJMoa2402141. PMID: 39602630. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2402141
Andre 2025	André T, Elez E, Lenz HF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>The Lancet</i> , Vol 405, Issue 10476, 2025, Pages 383-395, ISSN 0140-6736, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02848-4 .
Chen 2024	Chen K, Chen W, Yue R, et al. Evaluation of the efficacy and safety of first- and second-line immunotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis based on randomized controlled trials. <i>Front. Immunol.</i> 15:1439624. doi: 10.3389/fimmu.2024.1439624 https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1439624/full
Lonardi 2024	Lonardi S, André T, Arnold D, et al. 2O Health-related quality of life (HRQoL) with first-line (1L) nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 8HW; <i>Annals of Oncology</i> , Volume 35, Supplement 1, 2024, Pages S1-S2, ISSN 0923-7534, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.013 . https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753424001522?via%3Dihub
Marinelli 2024	Marinelli D, Sabatini A, Bengala E, et al. Systemic treatment of mismatch repair deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer-single versus double checkpoint inhibition. <i>ESMO Open.</i> 2024 Jun;9(6):103483. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103483. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38833965; PMCID: PMC11179058. https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01252-3/fulltext

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCCN v5.2025 Colon cancer	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer version 5.2025 – 30 października 2025 r. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf [data dostępu 04.11.2025 r.]
NCCN v4.2025 rectal cancer	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Rectal Cancer version 4.2025 – 31 października 2025 r. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf [data dostępu 04.11.2025 r.]
ESMO 2025 v 1.3 mCRC	ESMO Living Guideline: Metastatic Colorectal Cancer https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer [data dostępu 04.11.2025 r.]
ESMO 2025 v. 1.0 rectal rectal	ESMO Living Guideline: Localised Rectal Cancer https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-localised-rectal-cancer [data dostępu 04.11.2025 r.]
NCCN v5.2024 Poland Edition	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Poland Edition Colon Cancer version 4.2024 – 8 kwietnia 2025 r. https://kom.nio.gov.pl/uploads/attachments/c12913b025b246c1055963f5976415f223299/rak-okreznicy-52024-colon-cancer-poland-1.pdf [data dostępu 04.11.2025 r.]

NCCN v4.2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Poland Edition Rectal Cancer version 4.2024 – 8 kwietnia 2025 r.
Poland Edition	https://kom.nio.gov.pl/uploads/attachments/285c7b16dfebe4daee20d38afa4e632c93678/rak-odbytnicy-42024-rectal-cancer-poland.pdf [data dostępu 04.11.2025 r.]
NICE 2025	https://www.nice.org.uk/guidance/ta1065 [data dostępu 12.11.2025 r.]
CDA-AMC	https://www.cda-amc.ca/nivolumab-and-ipilimumab-0 [data dostępu 12.11.2025 r.]
HAS 2025	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21337_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT21337.pdf [data dostępu 12.11.2025 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji: 2.06.2025 r.)
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data ostatniej aktualizacji: 17.03.2025 r.)
Golicki 2009	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV.: Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. Value in Health 2010; 13(2): 289–297.
Chu 2018	Chu JN, Choi J, Ostvar S, et al.: Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer. Cancer 2019; 125(2):278–289.