



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ziihera (zanidatamab)
we wskazaniu:

**w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym,
miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym
HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych
(RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej
jedną linię leczenia ogólnoustrojowego**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.9

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Dane zakreślone **kolorem 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) i 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

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: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
ADCP	fagocytoza zależna od przeciwciała (ang. <i>antibody-dependent cellular phagocytosis</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BL	wartość początkowa (ang. <i>baseline</i>)
BTC	rak dróg żółciowych (ang. <i>biliary tract cancer</i>)
CC	rak wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (ang. <i>cholangiocarcinoma</i>)
CDC	cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. <i>complement-dependent cytotoxic</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
cORR	potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>confirmed objective response rate</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computer tomography</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECA	zewnętrzne ramię kontrolne (ang. <i>external control arm</i>)
ECC	rak zewnątrzwątrobowy (ang. <i>extrahepatic cholangiocarcinoma</i>)
ECHO	echokardiogram
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBC	nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (ang. <i>gall bladder cancer</i>)
HER2	ludzki receptor 2 naskórkowego czynnika wzrostu
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
ICC	rak wewnątrzwątrobowy (ang. <i>intrahepatic cholangiocarcinoma</i>)
ICR	niezależna ocena centralna (ang. <i>independent central review</i>)
IHC	immunohistochemia
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MUGA	angiografia bramkowana z zastosowaniem radionuklidu (ang. <i>multi-gated acquisition scan</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)

PD	choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PSC	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>primary sclerosing cholangitis</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDŻ	rak dróg żółciowych
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (ang. <i>real-world evidence</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	9
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	13
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	14
3.1. Szacowanie wielkości populacji	14
3.1.1. Opis metodyki	14
3.1.2. Wyniki oszacowań	14
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	14
4. Dowody naukowe	15
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
4.2. Opis badań	16
4.2.1. Opis komparatora	17
4.2.2. Opis punktów końcowych	17
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	17
4.4. Ocena jakości badań.....	18
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	18
5. Ocena siły interwencji.....	19
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	19
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	20
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	22
5.4. Podsumowanie siły interwencji	22
6. Ocena wpływu na budżet.....	23
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	23

6.1.1.	Założenia	23
6.1.2.	Wyniki	24
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	24
6.2.1.	Założenia	24
6.2.2.	Wyniki	24
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	25
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	25
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	25
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	27
8.	Źródła.....	28
9.	Załączniki.....	29
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	29
9.2.	Strategia wyszukiwania	30
9.3.	Diagram selekcji publikacji	32
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	34
9.5.	Ocena jakości badań.....	35
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	35
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	36

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Rak dróg żółciowych (BTC) z nadekspresją HER2 (IHC 3+) to nowotwór o bardzo złym rokowaniu, wysokiej śmiertelności i ograniczonych możliwościach terapeutycznych. W Polsce w drugiej i kolejnych liniach leczenia standardem pozostaje chemioterapia FOLFOX. Terapie celowane na HER2 (m.in. trastuzumab derukstekan) są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych (ESMO, NCCN), jednak w omawianym wskazaniu pozostają na etapie badań klinicznych lub stosowane są off-label. W zagranicznych dokumentach wytycznych wskazywano również na schemat FOLFIRI oraz 5-FU+/- irynotekan

2. Siła interwencji

- a. Skuteczność (na podstawie jednoramiennego badania rejestracyjnego HERIZON-BTC-01 (faza IIb, N=62, IHC 3+))
 - Potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (cORR): 51,6% (95% CI: 38,6; 64,5).
 - Odpowiedź całkowita (CR): 4,8%.
 - Odpowiedź częściowa (PR): 46,8%.
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR): 14,9 miesiąca (95% CI: 7,4; 24,0).
 - Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS): 18,1 miesiąca (95% CI: 12,2; 22,9).
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS): 5,5 miesiąca (dla całej kohorty IHC 2+/3+).
 - Skuteczność terapii oceniana w badaniu HERIZON-BTC-01 oraz w badaniu rzeczywistej praktyki (Smolenschi 2025) jest porównywalna, szczególnie u pacjentów z ekspresją HER2 IHC 3+, choć w RWE obserwuje się nieco niższy odsetek odpowiedzi częściowych (40%). OS w RWE przedstawiono jako szacowane przeżycie roczne [79,1% (95% CI: 53,2; 91,6)], co utrudnia bezpośrednie porównanie mediany. PFS było zbliżone, przy czym w grupie IHC3+ osiągnięto wyraźnie lepszy wynik (8 miesięcy) niż w grupie IHC 2+ (1,4 miesiąca; p=0,02), co potwierdza większą skuteczność terapii u pacjentów z wyższą ekspresją HER2.
- b. Bezpieczeństwo (na podstawie dwóch badań klinicznych, N=233)
 - Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 10\%$ pacjentów), niezależnie od stopnia nasilenia:
 - biegunka (48,5%),
 - zmęczenie (26,2%),
 - niedokrwistość (21,9%),
 - wysypka (21,5%),
 - reakcje związane z wlewem (30,5%).
 - Zdarzenia wymagające szczególnego monitorowania: biegunka, zaburzenia czynności lewej komory serca, zapalenie płuc, reakcje związane z wlewem.
 - W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) nie odnotowano działań niepożądanych stopnia 3/4 ani kardiotoxyczności.

3. Jakość dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennym, bez komparatora, z niewielką liczebnością próby. Spełnia większość kryteriów NICE, ale ogranicza je brak danych o konsekwentnej rekrutacji i analizach podgrupowych. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na drugorzędowy charakter kluczowych punktów końcowych (OS, PFS) oraz fragmentaryczne dane dotyczące jakości życia.

4. Wielkość populacji docelowej

Szacuje się, że w Polsce liczba dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim BTC, u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, wyniesie ok. 200 osób rocznie (100 – 350).

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ziihera, 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Opakowania zawierające jedną lub dwie fiołki. GTIN: brak
Substancja czynna	zanidatamab
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Ziihera w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego. <u>ICD-10:</u> • C22.1 – Rak wewnątrztrętrowych przewodów żółciowych - Cholangiocarcinoma • C23 – Złośliwy nowotwór pęcherzyka żółciowego • C24.0 – Złośliwy nowotwór zewnątrztrętrowych przewodów żółciowych • C24.8 – Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych • C24.9 – Złośliwy nowotwór dróg żółciowych, nieokreślony <u>Kod ORPHA:</u> 70567
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Ziihera wynosi 20 mg/kg mc.; produkt podaje się we wlewie dożylnym co dwa tygodnie (co 14 dni) do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Premedykację należy podawać 30 do 60 minut przed każdym wlewem produktu leczniczego, aby zapobiec potencjalnym reakcjom związanym z wlewem. Zaleca się, aby premedykacja zawierała kortykosteroid, lek przeciwhistaminowy oraz lek przeciwgorączkowy. Zaleca się modyfikację dawki w przypadku zaburzeń czynności lewej komory serca.
Droga podania	Produkt leczniczy Ziihera podaje się we wlewie dożylnym. Nie wolno go podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim pojedynczym bolusie.
Mechanizm działania	Zanidatamab to bispecyficzne ukierunkowane na HER2 przeciwciało, które jednocześnie wiąże domeny pozakomórkowe 2 i 4 na oddzielnych monomerach HER2 (wiązanie w konformacji trans). Wiązanie zanidatamabu do HER2 skutkuje internalizacją, prowadzącą do zmniejszenia ilości receptorów na powierzchni komórki. Zanidatamab indukuje cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. <i>complement-dependent cytotoxicity</i> , CDC), cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciała (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i> , ADCC) oraz fagocytozę zależną od przeciwciała (ang. <i>antibody-dependent cellular phagocytosis</i> , ADPC). Mechanizmy te prowadzą do zahamowania wzrostu guza i śmierci komórek guza.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2 (ludzkiego receptora 2 naskórkowego czynnika wzrostu), kod ATC: L01FD07
Status leku sierocego	TAK. Decyzja wykonawcza KE z dnia 19 lipca 2021 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Decyzja ta została podjęta ze względu na fakt, iż lek odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną, a korzyści wynikające z jego natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko związane z ograniczonym zakresem danych klinicznych, które są mniej kompleksowe niż zazwyczaj wymagane w standardowym procesie rejestracyjnym. Lek jest oznaczony symbolem czarnego odwróconego trójkąta (▼), co oznacza, że podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa.
Data dopuszczenia do obrotu	27/06/2025, EU/1/25/1931/001, EU/1/25/1931/002
Podmiot odpowiedzialny	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd 5th Floor, Waterloo Exchange Waterloo Road Dublin 4 D04 E5W7 Irlandia

Źródło: ChPL Ziihera, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ziihera> [dostęp: 10.09.2025].

Lek Ziihera (zanidatamab) to terapia celowana wskazana do stosowania w leczeniu HER2-dodatniego raka dróg żółciowych (ang. *biliary tract cancer*, BTC). Jest to bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z dwoma różnymi miejscami receptora HER2 na powierzchni komórek nowotworowych. Dzięki temu blokuje sygnały wzrostu nowotworu i aktywuje układ odpornościowy, by niszczył komórki rakowe.

Ziihera to obecnie jedyna zatwierdzona terapia celowana dla pacjentów z HER2-dodatnim BTC. Inne terapie ukierunkowane na HER2, takie jak trastuzumab, trastuzumab deruxtecan czy inhibitory kinazy tyrozynowej (np. lapatynib, neratynib, tucatinib), są obecnie na etapie badań klinicznych lub stosowane off-label.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (zanidatamab) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Lek nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży (brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej populacji).
- Ciąża – u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz przez cztery miesiące po zakończeniu terapii.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- Potwierdzenie statusu HER2 dodatniego guza (wynik 3+ w ocenie immunohistochemicznej, wykonanej przy użyciu wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro z oznakowaniem CE lub alternatywnego, zwalidowanego testu).
- Ocena czynności lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) – przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać echokardiogram (ECHO) lub angiografię bramkowaną z zastosowaniem radionuklidu (ang. *multi-gated acquisition scan*, MUGA).
- Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Regularna ocena czynności lewej komory serca (LVEF) w trakcie leczenia – w celu wykrycia ewentualnego obniżenia frakcji wyrzutowej i wdrożenia odpowiednich modyfikacji dawkowania lub zakończenia leczenia zgodnie z zaleceniami.
- Monitorowanie pod kątem reakcji związanych z wlewem – obserwacja objawów podczas podawania oraz po zakończeniu wlewu.
- Monitorowanie objawów zapalenia płuc – w przypadku potwierdzenia zapalenia płuc stopnia ≥ 2 należy trwale odstawić lek.
- Kontrola parametrów hematologicznych i czynności wątroby – regularne badania krwi w celu wykrycia niedokrwistości oraz nieprawidłowych wyników czynności wątroby.
- Częstotliwość monitorowania obejmuje: wykonywanie badań laboratoryjnych co 2 tygodnie, ECHO/MUGA co 3 cykle, obrazowania (ang. *computer tomography*, CT/ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) co 8 tygodni, EKG (elektrokardiogram) w regularnych odstępach oraz ciągłe monitorowanie objawów klinicznych.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Nowotwory dróg żółciowych stanowią grupę schorzeń o dużej śmiertelności i ograniczonych możliwościach terapeutycznych, co generuje znaczny poziom niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej. Skuteczność dotychczasowych metod leczenia jest niska, a rokowania pacjentów pozostają niekorzystne.

Ziihera stanowi nową opcję terapeutyczną w leczeniu BTC. Lek ten jest bispecyficznym przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi HER2, które otrzymało warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej oraz przyspieszone zatwierdzenie w Stanach Zjednoczonych w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z wysoką ekspresją HER2 (IHC 3+).

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10:

- **C22.1 – Rak wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – *Cholangiocarcinoma* (CC)**
- **C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (ang. *Gall Bladder Cancer*, GBC)**
- **C24.0 – Nowotwór złośliwy zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych**
- **C24.8 – Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych**
- **C24.9 – Drogi żółciowe, umiejscowienie nieokreślone**

Kod ORPHA: 70567

Raki dróg żółciowych (ang. *biliary tract cancer*, BTC) są rzadkimi nowotworami złośliwymi układu pokarmowego o wysokiej śmiertelności, stanowiąc około 1% wszystkich nowotworów u dorosłych. Pięcioletnie przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) wynosi 19,1% w przypadku choroby regionalnej oraz 3% w przypadku choroby rozsianej. U około 15–40% nowo zdiagnozowanych pacjentów możliwe jest leczenie chirurgiczne z zamiarem radykalnym, natomiast 60–85% przypadków wymaga leczenia systemowego z powodu nieoperacyjności. Wskaźnik nawrotów jest wysoki, a przeżycie w zaawansowanych stadiach choroby bardzo niskie – 5-letnie wskaźniki przeżycia: około 10% dla III stopnia i 0% dla IV stopnia według klasyfikacji AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer* - system klasyfikacji nowotworów służący do określania stopnia zaawansowania choroby nowotworowej; najczęściej stosowaną wersją tej klasyfikacji jest system TNM, który ocenia trzy główne cechy nowotworu).

Nowotwory dróg żółciowych stanowią heterogenną grupę chorób, których etiologia jest wieloczynnikowa – obejmuje predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe. Zarówno rak dróg żółciowych (ang. *cholangiocarcinoma*, CC), jak i rak pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder cancer*, GBC) mają odmienne czynniki ryzyka, cechy molekularne i objawy kliniczne. Infekcja przywrami wątrobowymi (*Opisthorchis viverrini*) jest czynnikiem ryzyka dla raka wewnątrzwątrobowego (ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma*, ICC) i zewnątrzwątrobowego (ang. *extrahepatic cholangiocarcinoma*, ECC), ale nie dla GBC. Z kolei kamica żółciowa jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka dla GBC. Pacjenci z GBC rzadziej prezentują żółtaczkę niż osoby z ICC lub ECC. Do innych czynników ryzyka zalicza się przewlekłe choroby wątroby (marskość, wirusowe zapalenie wątroby), otyłość, cukrzycę i alkohol, szczególnie w kontekście ICC. Rzadziej rozpoznawanym czynnikiem ryzyka CC jest chirurgiczne zespolenie dróg żółciowych z przewodem pokarmowym, prowadzące do zastojów żółci, zapalenia i tworzenia kamieni. Dla GBC czynnikami ryzyka są m.in. kamica żółciowa (obecna u 70–90% pacjentów), porcelanowy pęcherzyk żółciowy, polipy pęcherzyka, anomalie połączenia przewodów trzustkowo-żółciowych, nieswoiste zapalenia jelit, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis*, PSC), przewlekłe infekcje (np. *Salmonella typhi*, *Helicobacter bilis/pylori*), wady wrodzone oraz otyłość.

Występowanie BTC różni się geograficznie – najwyższe wskaźniki zachorowalności odnotowuje się w Azji, Europie Wschodniej i Ameryce Południowej, w porównaniu do Ameryki Północnej i Europy Zachodniej.

Cholangiocarcinoma stanowi 10–15% pierwotnych nowotworów wątroby i dzieli się na postać wewnątrzwątrobową (ICC) oraz zewnątrzwątrobową (ECC). ICC stanowi 5–10% przypadków i wywodzi się z obwodowych przewodów żółciowych w miększym wątroby. Większość ECC (60–70%) to guzy wnęki wątroby (Klatskina), pozostałe dotyczą dalszego odcinka przewodu żółciowego wspólnego.

W EPAR Ziihera podano, że nadekspresja HER2 (oceniana metodą IHC) występuje średnio u 26,5% pacjentów z BTC (95% CI: 18,9; 34,1). Wyniki badania immunohistochemicznego (IHC) podaje się w skali od 0 do 3+, przy

czym wyniki 0 i 1+ uznaje się za ujemne, a 2+ są graniczne i wymagają dodatkowego określenia w badaniu molekularnym. 3+ to wynik dodatni.

Mimo zastosowania immunoterapii, rokowanie pozostaje niekorzystne – tylko około 25% pacjentów żyje po 2 latach od rozpoczęcia terapii.

Brakuje skutecznych terapii drugiego rzutu. Dotychczasowe opcje chemioterapii wykazują ograniczoną skuteczność i znaczną toksyczność. Nie ma zarejestrowanych leków dla pacjentów z BTC z amplifikacją lub ekspresją HER2. Po leczeniu pierwszego rzutu z gemcytabiną, stosuje się chemioterapię cytotoksyczną, która nie zapewnia zadowalającego rokowania. Leki celowane (np. IDH1, FGFR2) są dostępne, ale nie wykazano istotnego nakładania się mutacji HER2 z IDH1 lub FGFR2. Wytyczne NCCN i ESMO z 2023 r. uwzględniają terapię skojarzoną trastuzumabem i pertuzumabem dla wcześniej leczonych pacjentów z HER2-dodatnim BTC, jednak żaden z tych leków nie jest obecnie zarejestrowany w tym wskazaniu w UE. Wytyczne ESMO z 2025 r. uwzględniają trastuzumab derukstekanu (zatwierdzony przez FDA) oraz zanidatamab (zatwierdzony warunkowo przez FDA).

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10 września 2025 r., aktualizację przeprowadzono 13 lutego 2026 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie osób dorosłych z neresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi opublikowanymi przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO, 2024) oraz Amerykańską Krajową Sieć ds. Kompleksowej Opieki Onkologicznej (NCCN, version 2.2025), leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych wykazującym nadekspresję HER2 (IHC3+) powinno uwzględniać terapie ukierunkowane molekularnie. Obie organizacje podkreślają znaczenie profilowania molekularnego w celu identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia celowanego w drugiej i kolejnych liniach terapii.

Z kolei w wytycznych PTOK z 2025 roku, w leczeniu drugiej linii standardową opcją, niezależną od obecności biomarkerów, pozostaje chemioterapia FOLFOX (I, A). W sytuacji wyczerpania dostępnych możliwości terapeutycznych można rozważyć zastosowanie leków ukierunkowanych na inne cele molekularne, przy czym decyzja powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem dostępności oraz bilansu potencjalnych korzyści i toksyczności (II, C). Ze względu na ograniczone opcje w drugiej i kolejnych liniach leczenia, zawsze należy rozważyć włączenie chorego do badań klinicznych (IV, A).

Zanidatamab jest jedną z kilku opcji terapeutycznych rekomendowanych przez ESMO dla pacjentów z HER2-dodatnim BTC, szczególnie w przypadku nadekspresji HER2 (IHC3+). W dokumencie przypisano tej technologii poziom dowodów III, A, skalę korzyści klinicznej ESMO-MCBS v1.1: 3 oraz klasyfikację ESCAT: I-C. Choć został dopuszczony przez FDA, w momencie publikacji wytycznych nie był jeszcze zarejestrowany przez EMA. ESMO wskazuje również inne terapie, takie jak trastuzumab derukatekan, kombinacje z trastuzumabem (np. w połączeniu ze schematem FOLFOX, tukatynibem, pertuzumabem), które wykazują aktywność kliniczną w badaniach fazy II, choć ich status regulacyjny w Europie może być ograniczony.

Wytyczne NCCN również uwzględniają **zanidatamab** jako jedną z preferowanych opcji leczenia w tej populacji pacjentów, klasyfikując ją jako interwencję o kategorii dowodów 2A (konsensus ekspertów przy umiarkowanym poziomie dowodów). W dokumencie NCCN zanidatamab znajduje się wśród innych rekomendowanych terapii celowanych, takich jak fam-trastuzumab derukstekan-nxki, trastuzumab z pertuzumabem oraz tukatynib z trastuzumabem.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Ziihera i substancja czynna zanidatamab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: chemioterapia, połączenie trastuzumabu i pertuzumabu, trastuzumab derukstekan, zanidatamab;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: trastuzumab derukstekan, trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab + tukatynib, zanidatamab, FOLFOX, FOLFIRI, liposomalny irynotekan + 5-FU/leukoworyna, regorafenib;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. we wskazaniu: leczenie osób dorosłych z nereseekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak,
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: FOLFOX (folian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna), FOLFIRI (folian wapniowy, fluorouracyl, irynotekan), 5-FU+/- irynotekan, gemcytabina.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych z nadekspresją HER2 to choroba o bardzo złym rokowaniu, wysokiej śmiertelności i ograniczonych możliwościach terapeutycznych. Pięcioletnie przeżycie w stadium rozsianym wynosi zaledwie 3%. Większość pacjentów (60–85%) nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego i wymaga terapii systemowej.

Obecnie wg polskich wytycznych w drugiej i kolejnych liniach leczenia standardem jest chemioterapia schematem FOLFOX (fluorouracyl, oksaliplatyna, folian wapniowy). Terapie celowane na HER2 (np. trastuzumab, trastuzumab+pertuzumab, trastuzumab derukstekan, **zanidatamab**) są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych (ESMO, NCCN), przy czym nie wskazano jednoznacznej preferencji dla żadnej z tych opcji.

Ziihera (zanidatamab) to pierwsza zatwierdzona terapia celowana dla pacjentów z HER2-dodatnim BTC w Unii Europejskiej (warunkowe pozwolenie od EMA). Inne terapie ukierunkowane na HER2 są dostępne wyłącznie w ramach badań klinicznych lub off-label.

W ocenie Agencji, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz dostępność leczenia w Polsce, komparatorami dla zanidatamabu są schemat FOLFOX, schemat FOLFIRI oraz 5-FU+/- irynotekan.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji oszacowano na podstawie raportu AOTMiT „Trastuzumab i Pertuzumab w leczeniu raka dróg żółciowych – off label”³, dotyczącego zastosowania tych leków u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych z nadekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu HER2, po nieskuteczności chemioterapii opartej na cisplatynie i gemcytabinie (z durwalumabem lub bez) w zaawansowanym stadium choroby (≥2 linia leczenia).

W raporcie liczebność populacji oparto na opinii eksperta dr hab. n. med. Bożeny J. Cybulskiej-Stopa, która wskazała, że:

- roczna liczba zachorowań na nowotwory dróg żółciowych w Polsce wynosi ok. 1 720 przypadków,
- odsetek pacjentów przechodzących do II linii leczenia to ok. 30–60% chorych z zaawansowanym RDŻ.

Dodatkowo, jak podano w EPAR Ziihera, nadekspresja HER2 występuje u 26,5% pacjentów z RDŻ (95% CI: 18,9; 34,1).

Na tej podstawie szacuje się, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią wynosi orientacyjnie 200 (100–350) osób rocznie.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowana roczna populacja: 200 (100–350) osób.

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2 dodatnim (IHC 3+) raka dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego oszacowana została na 200 (100 – 350) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 5,5 miesiąca. W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

Przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci potencjalnie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię, co skutkuje przeszacowaniem wyników i stanowi wariant maksymalny. Należy również uwzględnić, że zakres wskazań dla obu technologii nie jest tożsamy, dlatego ekspert mógłby oszacować liczbę pacjentów w odmienny sposób.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/151/RPT/Transtuzumab_Raport_BIP.pdf [dostęp: 13.11.2025]

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zanidatamabu we wskazaniu: w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16 września 2025 roku, przeszukiwanie aktualizacyjne wykonano 12 stycznia 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	osoby dorosłe z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia, populacja azjatycka
Interwencja	zanidatamab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań z randomizacją. Do analizy włączono jedynie publikacje opisujące główne badanie rejestracyjne. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Ziihera.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
HERIZON-BTC-01 ZWI-ZW25-203, NCT04466891 <i>Harding 2023</i> <i>Harding 2024</i> <i>Pant 2025</i> Badanie interwencyjne <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals	<u>Badanie:</u> - wieloośrodkowe, międzynarodowe - jednoramienne, - fazy 2b, - do badania włączono dwie kohorty uczestników: - kohorta 1: osoby z amplifikacją HER2 potwierdzoną metodą ISH (hybrydyzacja in situ) oraz nadekspresją HER2 w badaniu IHC (IHC 2+ lub IHC 3+); - kohorta 2: osoby z amplifikacją HER2 potwierdzoną metodą ISH, ale z wynikiem IHC 0 lub IHC 1+; wyniki tej grupy nie odzwierciedlają wskazanej populacji. <u>Okres obserwacji:</u> - mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej w ramach badania w populacji IHC3+ wynosiła 34,0 miesiąca, - data odcięcia: 28.07.2023 r.	<u>Uwaga analityków: opisano wyłącznie podgrupę pacjentów zgodną z ocenianym wskazaniem, tj. z wynikiem IHC 3+.</u> Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Pacjenci ci zostali uprzednio poddani co najmniej jednemu schematowi chemoterapii ogólnoustrojowej z zastosowaniem gemcytabiny w leczeniu choroby zaawansowanej, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnio zastosowanym wcześniejszym leczeniu lub rozwinęła się nietolerancja na to leczenie, i u których uzyskano dodatni pod kątem HER2 wynik badania guza (IHC 3+). - Mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: od 38 do 79 lat). 47% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. 55% było płci żeńskiej. 61% było pochodzenia azjatyckiego, 31% było rasy białej. - Status sprawności wszystkich pacjentów w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (32%) lub 1 (68%) 53% procent pacjentów miało nowotwór pęcherzyka żółciowego, 27% miało raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, a 19% miało raka przewodów żółciowych pozawątrobowych. 40% pacjentów przeszło więcej niż jedną linię leczenia choroby przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej. Najczęściej zastosowane uprzednie terapie inne niż gemcytabina obejmowały: cisplatynę (76%), oksaliplatynę (16%), 5-fluoruracyl (39%) oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1 (26%). Liczba pacjentów z HER2+ i IHC3+ (podgrupa kohorty 1): N=62	Pacjenci otrzymywali zanidatamb co dwa tygodnie dożylnie w dawce 20 mg/kg mc. Produkt leczniczy podawano do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>confirmed objective response rate</i>, cORR) określony w drodze niezależnej oceny w laboratorium centralnym (ang. <i>independent central review</i>, ICR) według kryteriów odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>, RECIST) w wersji 1.1. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). - Jakość życia pacjentów. - Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR) oceniony przez ICR. - Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse event</i>, AE).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Ziihera, EPAR Ziihera, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 17.11.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie HERIZON-BTC-01:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy.
- Jakości życia:
 - Eksploracyjne punkty końcowe oceniane na początku badania (ang. *baseline*, BL) oraz co 8 tygodni obejmowały: skróconą wersję Kwestionariusza Krótkiego Opisu Bólu (*Brief Pain Inventory*), wizualną skalę analogową (ang. *visual analog scale*, VAS) oraz stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych.
- Wyleczenia:
 - W badaniu nie oceniano punktów odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *confirmed objective response rate*, cORR) określony w drodze niezależnej oceny w laboratorium centralnym (ang. *independent central review*, ICR) według kryteriów odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) w wersji 1.1. – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) określony jako czas od pierwszej potwierdzonej odpowiedzi (ang. *complete response*, CR lub ang. *partial response*, PR) do udokumentowanej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Bezpieczeństwa:
 - Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) – liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Ziihera przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 0.

Podsumowanie

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Oba dokumenty wymagają, aby pacjenci mieli potwierdzony histologicznie lub cytologicznie zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych (BTC), który nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego, oraz pozytywny wynik amplifikacji HER2 (IHC 3+), przy czym w badaniu rejestracyjnym dodatkowo włączano pacjentów z niższą ekspresją HER2. Wiek pacjentów musi wynosić co najmniej 18 lat, a prawidłowa funkcja serca, określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$, jest wymagana w obu przypadkach. Różnice obejmują wymagania dotyczące wcześniejszego leczenia, gdzie w badaniu rejestracyjnym pacjenci muszą mieć za sobą co najmniej jedną linię chemioterapii zawierającą gemcytabinę, podczas gdy w ChPL wymaga się przebycia co najmniej jednego leczenia ogólnoustrojowego. W badaniu rejestracyjnym próbki do testu HER2 mogą pochodzić z nowej biopsji lub materiału archiwalnego, ale nie są akceptowane próbki z biopsji cienkoigłowej (FNA) ani próbki z ognisk przerzutów kostnych, podczas gdy w ChPL nie ma tak szczegółowych wymagań dotyczących próbek. Ponadto, badanie rejestracyjne wyklucza pacjentów, którzy otrzymali ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową w ciągu 3 tygodni przed podaniem pierwszej dawki zanidatamabu, a w ChPL nie ma takiego ograniczenia.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego HERIZON-BTC-01 przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Badanie HERIZON-BTC-01 spełnia większość kryteriów NICE odnoszących się do badań jednoramiennych — jest wieloośrodkowe, ma określone punkty końcowe, kryteria włączenia i wykluczenia są dobrze opisane, jest prospektywne, wyniki kluczowe są jasno przedstawione.

Pewne ograniczenia wynikają z braku informacji na temat:

- sposobu rekrutacji pacjentów – nie potwierdzono, czy odbywała się ona w sposób konsekwentny (*consecutive enrollment*),
- analiz podgrupowych, które mogłyby wykazać jednorodność lub zmienność efektu leczenia w zależności od cech klinicznych lub demograficznych pacjentów (np. typu nowotworu, lokalizacji, wcześniejszego leczenia).

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- ZWI-ZW25-203 (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 2b, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania zanidatamabu (w dawce 20 mg/kg m.c.) u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z HER2+.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- abstrakt konferencyjny Pant 2025 opisujący wyniki badania rejestracyjnego (dla kohorty 1) dotyczące jakości życia;
- abstrakt konferencyjny Kim 2025 dot. pośredniego porównania wyników badania rejestracyjnego z zewnętrznym ramieniem kontrolnym w rzeczywistych warunkach;
- publikacja Smolenschi 2025, która stanowi przykład rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej stosowania zanidatamabu;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność badania rejestracyjnego ZWI-ZW25-203 oceniono wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Stwierdzono, że spełnia ono większość kryteriów NICE, jednak zidentyfikowano pewne ograniczenia wynikające z braku danych o sposobie rekrutacji pacjentów oraz braku analiz w podgrupach.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników zarówno z badania rejestracyjnego, jak i z odnalezionej publikacji opartej na analizie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie ZWI-ZW25-203

Analiza skuteczności wykazała, że efekty zanidatamabu były silnie skorelowane z poziomem ekspresji białka HER2 na powierzchni komórek. W podgrupie pacjentów z najwyższą ekspresją (IHC 3+), stanowiącej 62 osoby z kohorty 1, zaobserwowano najbardziej znaczące i klinicznie istotne wyniki. Poniższa tabela przedstawia wyniki dotyczące kluczowych parametrów skuteczności w podgrupie pacjentów z HER2 IHC 3+ (N=62). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 34,0 miesiące.

Tabela 4. Wyniki skuteczności zanidatamabu w leczeniu raka dróg żółciowych HER2-dodatniego (IHC 3+) (Badanie 203, N=62)

Parametr oceny skuteczności	Wynik
Potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>confirmed objective response rate, cORR</i>)*	51,6% (95% CI: 38,6; 64,5)
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response, CR</i>)*	3 (4,8%)
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response, PR</i>)*	29 (46,8%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response, DoR</i>)*†	14,9 miesiąca (95% CI: 7,4; 24,0)
Mediana całkowitego czasu przeżycia (ang. <i>overall survival, OS</i>)	18,1 miesiąca (95% CI: 12,2; 22,9)

CI– przedział ufności (ang. *confidence interval*)

*Wskaźniki cORR, CR, PR, DoR i OS zostały ocenione przez niezależną centralną komisję.

† Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera.

Źródło: ChPL Ziihera.

- Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (cORR): W tej podgrupie cORR, oceniany przez niezależną centralną komisję (ang. *Independent Central Review, ICR*), wyniósł 51,6% (95% CI: 38,6; 64,5). Odnotowano 3 całkowite odpowiedzi (CR) i 29 częściowych odpowiedzi (PR). Odsetek odpowiedzi w całej Kohorcie 1 (IHC 2+/3+) był niższy i wynosił 41,3%. Pacjenci z niższym poziomem ekspresji IHC 2+ mieli zaledwie 5,6% cORR, co wskazuje, że nie odnoszą oni klinicznie znaczących korzyści z monoterapii zanidatamabem.
- Czas trwania odpowiedzi (DoR): Mediana czasu trwania odpowiedzi w podgrupie IHC 3+ wyniosła 14,9 miesiąca (95% CI: 7,4; 24,0). W całej Kohorcie 1 mediana ta wynosiła 12,9 miesiąca.
- Całkowity czas przeżycia (OS) i przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*): Mediana OS w podgrupie IHC 3+ wyniosła 18,1 miesiąca (95% CI: 12,2; 22,9). Z kolei mediana PFS dla całej kohorty 1 wyniosła 5,5 miesiąca.
- Jakość życia i ból (informacje dot. HRQoL pochodzą z abstraktu konferencyjnego Pant 2025⁴ i opisują wyniki dla całej kohorty 1):
 - Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (CR/PR) zgłaszali poprawę w zakresie bólu i mniejsze zakłócenie codziennego funkcjonowania – wyniki we wszystkich domenach miały wartości ujemne, co oznacza poprawę.
 - Pacjenci z progresją choroby mieli pogorszenie wyników dotyczących bólu.
 - Mniej pacjentów z CR/PR (0,0%/ 3,1%) zwiększyło stosowanie opioidów po leczeniu w porównaniu do pacjentów z SD/PD (9,1%/ 34,8%).

RWE

Publikacja Smolenschi 2025⁵ przedstawia wyniki retrospektywnego, wieloośrodkowego badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa zanidatamabu u pacjentów z zaawansowanymi, HER2-dodatnimi (IHC 2+ oraz IHC 3+) nowotworami dróg żółciowych (BTC), przeprowadzonego we Francji. Badanie obejmowało 20 pacjentów

⁴ S. Pant et al., *Zanidatamab (zani) in previously treated HER2+ biliary tract cancer (BTC): Impact on patient-reported pain outcomes in the phase 2b HERIZON-BTC-01 study*. J Clin Oncol 42, 450-450(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.450

⁵ C. Smolenschi et al., *Real-world efficacy of zanidatamab in patients with HER2 positive advanced biliary tract cancers*, European Journal of Cancer, Volume 222, 115432, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115432>

z przerzutowym BTC, z przewagą raka pęcherzyka żółciowego (60%). Głównym celem była ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także przeżycia całkowitego (OS), odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR), odsetka kontroli choroby (DCR) oraz profilu bezpieczeństwa.

Zaobserwowane wyniki:

- Mediana PFS: 6,7 miesiąca (95% CI: 1,3; 11,8).
- Szacowane OS po 1 roku: 79,1% (95% CI: 53,2; 91,6%).
- DCR: 65%.
- Potwierdzone odpowiedzi częściowe (PR): 40% pacjentów, mediana czasu trwania odpowiedzi 7,3 miesiąca (95% CI: 2,06; 16).
- Lepsze wyniki u pacjentów z IHC 3+ HER2: mediana PFS 8 miesięcy vs. 1,4 miesiąca u pacjentów z IHC 2+ (p=0,02).
- Brak różnic w OS po 1 roku między grupami IHC 3+ i IHC 2+ (p=0,39).

Komentarz analityków:

Uwzględniając obowiązujące wytyczne kliniczne oraz aktualną dostępność refundowanych terapii w Polsce, komparatorami dla ocenianej technologii są schemat FOLFOX, schemat FOLFIRI oraz 5-FU+/- irynotekan. W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Kim 2025⁶ dot. pośredniego porównania wyników z badania rejestracyjnego z zewnętrznym ramieniem kontrolnym (ang. external control arm, ECA) utworzonym na podstawie danych rzeczywistych (ang. real-world, RW). Jest to obecnie jedyne dostępne opracowanie porównujące skuteczność ocenianej technologii z terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej. Najczęściej stosowany schemat leczenia w grupie ECA to FOLFOX (n = 6), następnie schematy oparte na gemcytabinie (n = 3) oraz FOLFIRI (n = 2).

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników.

Tabela 5. Zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji i wybranego komparatora

Wybrane wyniki skuteczności	Zanidatamab N=62	ECA N=12
Mediana okresu obserwacji [miesiące]	16,1	4,1
OS [miesiące] (95% CI)	18,07	3,29
PFS [miesiące] (95% CI)	7,26	2,30

ECA= zewnętrzne ramię kontrolne (ang. external control arm)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie Kim 2025.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa zanidatamabu oceniono na podstawie danych zbiorczych od 233 pacjentów, którzy otrzymali dawkę 20 mg/kg mc. w monoterapii w dwóch badaniach klinicznych. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje.

Tabela 6. Podsumowanie bezpieczeństwa

Parametr	Zanidatamab N=233
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> , TEAE)	228 (97,9%)
TEAE stopnia ≥3.	116 (49,8%)
Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> , AE) prowadzące do przerwania leczenia	7 (3,0%)
Zgony	6 (2,6%)
Ciężkie TEAE	85 (36,5%)
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i> ; AESI)	

⁶ R.D. Kim et al., *Survival outcomes for zanidatamab-hrii compared to chemotherapy in previously treated HER2-positive (IHC3+) biliary tract cancer (BTC): HERIZON-BTC-01 vs a real-world (RW) external control arm (ECA)*. J Clin Oncol 43, 4101(2025), Volume 43, Number 16_suppl, DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4101

Parametr	Zanidatamab N=233
/ wybrane zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia:	
• Reakcje związane z infuzją	71 (30,5%)
• Potencjalne zdarzenia sercowe	23 (9,9%)
• Potwierdzone zdarzenia sercowe	10 (4,3%)
• Zapalenie płuc	1 (0,4%)
• Biegunka	113 (48,5%)

Źródło: EPAR Ziihera, s. 152.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 1/10$ pacjentów), niezależnie od stopnia nasilenia, to:

- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka (48,5%), ból w jamie brzusznej, nudności, wymioty.
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie (26,2%).
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość (21,9%).
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (21,5%).
- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcja związana z wlewem (30,5%).

W ChPL oraz EPAR zwrócono uwagę na kilka zdarzeń niepożądanych, które wymagają szczególnego monitorowania i ewentualnej modyfikacji leczenia. Należały do nich: biegunka, zaburzenia czynności lewej komory, zapalenie płuc oraz reakcje związane z wlewem.

RWE

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej nie odnotowano TEAE stopnia 3 lub 4 ani kardi toksyczności. Najczęstsze zdarzenia obejmowały biegunkę (40%), reakcje związane z infuzją stopnia 2 (15%), hipokaliemię, nudności, zmęczenie, anemię i toksyczność skórą (wszystkie $\leq 20\%$). Profil bezpieczeństwa leku oceniono jako korzystny – nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, co może mieć znaczenie w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁷, na dzień 9.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ziihera.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸ na dzień 09.01.2026 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ziihera oraz substancji zanidatamab. Zidentyfikowano 181 przypadków zdarzeń niepożądanych, z czego 159 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 17 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- Zaburzeń żołądkowo-jelitowych (66),
- Infekcji i zakażeń (29),
- Urazów, zatruc i powikłań zabiegowych (31).

W bazie EudraVigilance⁹ do dnia 4.01.2026 r. odnotowano 49 przypadków działań niepożądanych zaistniałych w trakcie przyjmowania substancji zanidatamab i dotyczyły one przede wszystkim:

- Zaburzeń żołądkowo-jelitowych (20),
- Urazów, zatruc i powikłań zabiegowych (9),
- Infekcji i zakażeń (7).

W bazie VigiAccess¹⁰ prowadzonej przez WHO, w dniu 9.01.2026 r. odnotowano 85 przypadków działań niepożądanych substancji zanidatamab. Obejmowały głównie:

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (33%),
- Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania (13%),
- Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe (12%).

⁷ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 9.01.2026].

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 9.01.2026].

⁹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 9.01.2026].

¹⁰ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 9.01.2026].

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja (<100) – badanie obejmowało szerszą populację niż oceniane wskazanie a wyniki dla populacji zgodnej ze wskazaniem pochodzą jedynie z podgrupy kohorty 1, liczącej 62 pacjentów.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi. Dodatkowo dla PFS wyniki podano dla całej kohorty 1, obejmującej pacjentów zarówno z IHC 2+ jak i 3+.
- Dane dot. jakości życia pochodzące jedynie z abstraktu konferencyjnego.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Badanie rejestracyjne ZWI-ZW25-203 oraz analiza publikacji z praktyki klinicznej potwierdzają, że skuteczność zanidatamabu w leczeniu HER2-dodatniego raka dróg żółciowych jest silnie uzależniona od poziomu ekspresji HER2. Najlepsze wyniki uzyskano u pacjentów z IHC 3+, gdzie cORR wyniósł 51,6%, mediana DoR 14,9 miesiąca, a mediana OS 18,1 miesiąca. W całej kohorcie (IHC 2+/3+) odsetek odpowiedzi był niższy (41,3%). Dane z badania RWE (Smolenschi 2025) potwierdzają korzystny profil skuteczności w warunkach rzeczywistej praktyki – dla całości badanej populacji mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca, OS po roku 79,1%, a DCR 65%. Warto zauważyć, że lepsze wyniki odnotowano u pacjentów z IHC 3+ (mediana PFS 8 miesięcy vs. 1,4 miesiąca u pacjentów z IHC 2+).

Podsumowanie bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych TEAE wystąpiły u 97,9% pacjentów, a ciężkie zdarzenia (≥ 3 stopnia) u 49,8%, przy czym przerwanie leczenia z ich powodu odnotowano u 3%. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały biegunkę (48,5%), reakcje związane z wlewem (30,5%), zmęczenie, niedokrwistość i wysypkę. Zdarzenia wymagające szczególnego monitorowania to biegunka, zaburzenia czynności lewej komory (LVEF), reakcje związane z wlewem oraz rzadkie przypadki zapalenia płuc. W praktyce klinicznej (RWE) profil bezpieczeństwa był korzystny – nie odnotowano ciężkich TEAE ani kardiotoxyczności, a najczęstsze objawy (biegunka, reakcje związane z infuzją, zmęczenie) miały łagodny przebieg.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych wnioskowanie w zakresie siły interwencji jest ograniczone. Wynika to głównie z projektu badania – II faza, brak komparatora, niewielka liczebność próby oraz krótki czas obserwacji.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Lek przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: zalecana dawka produktu leczniczego Ziihera wynosi 20 mg/kg mc.; produkt podaje się we wlewie dożylnym co dwa tygodnie (co 14 dni) do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- Koszt terapii produktem leczniczym Ziihera został wyliczony dla 1 roku przyjmowania.
- Na dzień 25.09.2025 cena dla ocenianej technologii była dostępna jedynie na portalu everyone.org¹¹ i wynosiła ona 11 423,08 EUR za 2 fiołki po 300 mg każda (19,04 EUR za 1 mg).
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Założono, że rok liczy 365 dni.

Komentarz Analityków:

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz aktualne Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych jako terapię opcjonalną przyjęto schemat FOLFOX. W jego skład wchodzi 3 substancje czynne: fluorouracyl, oksaliplatyna oraz kwas folinowy. Koszty dla ww. komparatora oszacowano w celu zestawienia z kosztami ocenianej interwencji.

Założenia dla komparatora:

- Dawkowanie określono na podstawie publikacji Lamarca 2021¹²: oksaliplatyna 85 mg/m², kwas folinowy 175 mg oraz fluorouracyl 400 mg/m² przyjmowane w 1. dniu 1 cyklu. Maksymalna liczba cykli dla jednego pacjenta wynosi 12.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Oszacowanie kosztów schematu FOLFOX wykonano zgodnie z cenami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r.¹³ dla oksaliplatyny, kwasu folinowego oraz fluorouracylu. Wariant ten należy traktować jako maksymalny dla podanej ceny.
- Koszty leków dla pojedynczego podania wyniosły ok. 170 zł.

Tabela 7. Dane wejściowe – oceniana technologia i komparator

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2676	Tabela nr 185/A/NBP/2025 z dnia 2025-09-24
Zalecana dawka zanidatamabu na podanie [mg]	1 400	ChPL Ziihera
Cena za 1 mg [PLN]	81,26	Portal everyone.org (25.09.2025)
Dawka oksaliplatyny zalecana na podanie [mg]	154,7	Lamarca 2021 Obwieszczenie MZ z dnia 18.12.2025 r.
Dawka kwasu folinowego zalecana na podanie [mg]	175	
Dawka fluorouracylu zalecana na podanie [mg]	728	
Liczba cykli	12	
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	
Cena za 1 mg – oksaliplatyna [PLN]	0,65	
Cena za 1 mg – kwas folinowy [PLN]	0,34	

¹¹ <https://pl.everyone.org/ziihera-zanidatamab-hrii> [dostęp: 25.09.2025]

¹² A. Lamarca et al., *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*; Lancet Oncol 2021; 22: 690–701; DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9

¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 9.01.2026]

Założenie	Wartość	Źródło
Cena za 1 mg – fluorouracyl [PLN]	0,013	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 8. Oszacowanie kosztów ocenianej technologii oraz wyłonięnego komparatora

Leczenie	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Koszt całkowity [PLN]
Zalecana dawka zanidatamabu	1 400	26	36 400	2 957 864
Terapia FOLFOX	-	12	-	2 031,54
Zalecana dawka oksaliplatyny	154,7	12	1 856,4	1 200,72
Zalecana dawka kwasu folinowego	175	12	2 100	718,81
Zalecana dawka fluorouracylu	728	12	8 736	112,01

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszt 12 cykli terapii FOLFOX, według obliczeń analityków Agencji wyniósł ok. 2 000 zł, podczas gdy koszt rocznej terapii zanidatamabem oszacowany został na ok. 3 mln PLN, czyli ok. 1 500 razy więcej.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. roczną wielkość populacji docelowej.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1. Jako zakres zmienności przyjęto +/-20% podstawowej ceny leku.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 9. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	Rocznie		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	200	min	100
		max	350
Koszt leku	2 957 864	min	2 366 147
		max	3 549 221

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok
minimalny	236 614 700
podstawowy	591 572 800
maksymalny	1 242 227 350

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Ziihera we wskazaniu w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25 września 2025 roku, aktualizację wykonano 12 stycznia 2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Ziihera, zanidatamab, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Ziihera.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Niepewność danych epidemiologicznych – brak precyzyjnych danych o liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia nową technologią.
- Założenia dotyczące udziału w rynku – trudne do przewidzenia tempo adopcji nowej technologii przez lekarzy i pacjentów.
- Zmienność cen leków – ceny katalogowe mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ocenianej technologii.
- Uwzględniono roczne koszty terapii, choć dane z badania rejestracyjnego wskazują, że okres stosowania leku jest krótszy.
- Brak uwzględnienia kosztów pośrednich.
- Brak uwzględnienia efektów zdrowotnych – nie uwzględniono korzyści klinicznych, które mogą wpływać na inne koszty systemowe.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

- Szacowana populacja kwalifikująca się do leczenia zanidatamabem w Polsce to ok. 200 osób rocznie (100 – 350), na podstawie danych epidemiologicznych i opinii eksperckich oraz danych literaturowych.
- Koszt rocznej terapii zanidatamabem (przy dawce 20 mg/kg co 2 tygodnie, średnia masa ciała 70 kg) wynosi ok. 3 mln zł na pacjenta.
- Koszt terapii alternatywnej FOLFOX (12 cykli): ok. 2 tys. zł na pacjenta.
- Należy podkreślić, że przedstawiono koszty w ujęciu rocznym, podczas gdy zgodnie z wynikami badań klinicznych terapia będzie krótsza (mediana PFS dla ocenianej technologii wyniosła 5,5 miesiąca).
- Łączny roczny koszt dla Funduszu Medycznego (warianty populacji i ceny leku):
 - Minimalny: ok. 240 mln zł.
 - Podstawowy: ok. 590 mln zł.
 - Maksymalny: ok. 1,24 mld zł.

-
- Koszt rocznego stosowania zanidatamabu u jednego pacjenta jest ok. 1 500 razy wyższy niż koszt standardowej chemioterapii FOLFOX.
 - W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, mechanizmów podziału ryzyka ani efektów zdrowotnych, co stanowi ograniczenie oceny wpływu na budżet.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ziihery (zanidatamab) we wskazaniu do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22 września 2025 roku, aktualizację przeprowadzono 12 stycznia 2026 roku, przy zastosowaniu słowa kluczowego Ziihera i zanidatamab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 zakończoną rekomendacją refundacyjną oraz jedną, której publikacja zaplanowana jest na maj 2026 roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2025	w leczeniu HER2-dodatniego zaawansowanego raka dróg żółciowych po co najmniej 1 leczeniu ogólnoustrojowym	W trakcie oceny.	Publikacja zaplanowana na maj 2026 roku.
HAS 2024	leczenie dorosłych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem dróg żółciowych IHC3+, po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej zawierającej gemcytabinę i niekwalifikujących się do protokołu FOLFOX	Przyznano wcześniejszy dostęp do leku.	ANSM: Potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo zanidatamabu w szerokiej populacji HER2+ IHC3+ po gemcytabinie. HAS/Rada Przejrzystości: Ogranicza wczesny dostęp tylko do pacjentów NIEkwalifikujących się do FOLFOX, uznając, że dla pozostałych FOLFOX pozostaje standardem leczenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W opinii Francuskiej Agencji HAS skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania zanidatamabu u pacjentów z rakiem dróg żółciowych HER2+ IHC3+ po niepowodzeniu wcześniejszym leczeniem, zostały potwierdzone. Jednocześnie dostęp do terapii został ograniczony wyłącznie do pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematem FOLFOX, uznanym za standard leczenia w tej grupie chorych.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Harding 2023** J. Harding et al., *Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study*, The Lancet Oncology, Volume 24, Issue 7, 772 – 782, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00242-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00242-5).
- Harding 2024** J. Harding et al., *HERIZON-BTC-01 study group (2024). A plain language summary of the results from the phase 2b HERIZON-BTC-01 study of zanidatamab in participants with HER2-amplified biliary tract cancer. Future oncology (London, England)*, 20(31), 2319–2329. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2368952>.
- Kim 2025** R.D. Kim et al., *Survival outcomes for zanidatamab-hrri compared to chemotherapy in previously treated HER2-positive (IHC3+) biliary tract cancer (BTC): HERIZON-BTC-01 vs a real-world (RW) external control arm (ECA)*. J Clin Oncol 43, 4101(2025), Volume 43, Number 16_suppl, DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4101
- Pant 2025** S. Pant et al., *Zanidatamab (zani) in previously treated HER2+ biliary tract cancer (BTC): Impact on patient-reported pain outcomes in the phase 2b HERIZON-BTC-01 study*. J Clin Oncol 42, 450-450(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.450.
- Smolenschi 2025** C. Smolenschi et al., *Real-world efficacy of zanidatamab in patients with HER2 positive advanced biliary tract cancers*, European Journal of Cancer, Volume 222, 115432, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115432>.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2024** A. Vogel, M. Ducreux, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, *ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer*, ESMO Open, Volume 10, Issue 1, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104003> [dostęp: 10.09.2025].
- HAS 2024** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3563099/fr/ziihera-zanidatamab-cancer-des-voies-biliaires [dostęp: 22.09.2025].
- NCCN 2025** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf [dostęp: 10.09.2025].
- NICE 2025** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11468> [dostęp: 22.09.2025].
- PTOK 2025** https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/102123 [dostęp: 10.09.2025].

Pozostałe publikacje

- AOTMiT-DPL.422.1.1.2025** Trastuzumab i Pertuzumab we wskazaniu pozarejestracyjnym: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka lub amplifikacją genu HER2, po udokumentowanej nieskuteczności, zastosowanej w zaawansowanym stadium, chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 lub kolejne linie leczenia). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego data ukończenia: 15 października 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/151/RPT/Transtuzumab_Raport_BIP.pdf [dostęp: 14.11.2025 r.].
- ChPL Ziihera** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ziihera, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ziihera-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.11.2025 r.].
- EPAR Ziihera** European Public Assessment Report Ziihera https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ziihera-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.11.2025 r.].
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 22.09.2025].
- Everyone.org** <https://pl.everyone.org/ziihera-zanidatamab-hrri> [dostęp: 25.09.2025].
- FAERS** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 22.09.2025].
- Kurs walut NBP** <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-185-a-nbp-2025-z-dnia-2025-09-24/> [dostęp: 24.09.2025 r.].
- Larmaca 2021** A.Lamarca et al., *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*, The Lancet Oncology, Volume 22, Issue 5, 690 – 701, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
- Obwieszczenie MZ w spr. leków refundowanych** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 12.01.2026].
- URPL** <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 22.09.2025].
- VigiAccess** <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 22.09.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: druga i kolejna linia leczenia raka dróg żółciowych

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
ESMO 2024 Europa	<u>Terapie celowane:</u> - Futibatinib (FGFR2 fuzje) – ESMO-MCBS v1.1 score: 3, ESCAT: I-B, Poziom dowódów: III, A - Pemigatinib (FGFR2 fuzje) – ESMO-MCBS v1.1 score: 2, ESCAT: I-B, Poziom dowódów: III, A - Trastuzumab derukstekan (HER2+) – ESMO-MCBS v1.1 score: 3, ESCAT: I-C, Poziom dowódów: III, A, zatwierdzone przez FDA, nie zatwierdzone przez EMA Zanidatamab (HER2+) – ESMO-MCBS v1.1 score: 3, ESCAT: I-C, Poziom dowódów: III, A, zatwierdzone przez FDA, nie zatwierdzone przez EMA - Entrectinib, Larotrectinib (NTRK fuzje) – ESMO-MCBS v1.1 score: 3, ESCAT: I-C, Poziom dowódów: III, A - Repotrectinib (NTRK fuzje) – ESCAT: I-C, Poziom dowódów: III, A, nie EMA/FDA - Selperkatynib (RET fuzje) – ESMO-MCBS v1.1 score: 3, ESCAT: I-C, Poziom dowódów: III, A <u>Immunoterapia:</u> - Pembrolizumab (MSI-H/dMMR, po progresji na wcześniejszej immunoterapii) – Poziom dowódów: III, A <u>Chemioterapia:</u> - FOLFOX – standard II linii, poziom dowodów: randomizowane badanie III fazy (ABC-06) - Inne: FOLFIRI, liposomalny irynotekan + 5-FU/leukoworyna, regorafenib (off-label) – poziom dowodów: II/III faza, mniejsze badania Uwagi: Profilowanie molekularne rekomendowane jest u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego. <i>Poziomy dowodów (Level of Evidence – LoE)</i> <i>I – dane z randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub metaanaliz RCT.</i> <i>II – dane z dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych (np. kohortowych).</i> <i>III – dane z badań obserwacyjnych, rejestrów, serii przypadków.</i> <i>IV – opinie ekspertów, konsensusy, doświadczenia kliniczne bez formalnych badań.</i> <i>Sila zalecenia (Grade of Recommendation – GoR)</i> <i>A – silne zalecenie, oparte na wysokiej jakości dowodach lub spójnych danych klinicznych.</i> <i>B – umiarkowane zalecenie, oparte na ograniczonych danych lub mniejszej spójności.</i> <i>C – słabe zalecenie, oparte na niskiej jakości dowodach lub dużej niepewności.</i> Skala ESCAT
NCCN 2025 USA	<u>Terapie celowane:</u> - Futibatinib, Pemigatinib (FGFR2 fuzje) – preferowane, kategoria 2A - Erdafitinib (FGFR2 fuzje) – kategoria 2A, dane z mniejszego badania - Ivosidenib (IDH1 mutacje) – kategoria 1 (randomizowane badanie III fazy) - Fam-trastuzumab derukstekan-nxki (IHC3+) - Trastuzumab derukstekan (HER2+, IHC3+) – kategoria 2A - Trastuzumab + pertuzumab (HER2+, IHC3+/ISH+/NGS amplifikacja) – kategoria 2A - Tucatinib + trastuzumab (HER2+, IHC3+/ISH+/NGS amplifikacja) – kategoria 2A Zanidatamab-hrii (HER2+, IHC3+) – kategoria 2A - Entrectinib, Larotrectinib, Repotrectinib (NTRK fuzje) – kategoria 2A/2B - Selperkatynib, Pralsetinib (RET fuzje) – kategoria 2A/2B - Dabrafenib + trametinib (BRAF V600E) – kategoria 2A - Adagrasib (KRAS G12C) – kategoria 2A <u>Immunoterapia:</u> - Pembrolizumab (MSI-H/dMMR/TMB-H) – kategoria 2A - Dostarlimab-gxly (MSI-H/dMMR) – kategoria 2B - Nivolumab + ipilimumab (TMB-H) – kategoria 2B <u>Chemioterapia:</u> - FOLFOX – preferowana II linia, kategoria 1 (badanie III fazy ABC-06) - FOLFIRI – kategoria 2A - Liposomalny irinotekan + 5-FU/leukoworyna – kategoria 2B - Regorafenib – kategoria 2B

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<i>Uwagi: Wszystkie rekomendacje mają domyślnie kategorię 2A, jeśli nie zaznaczono inaczej. Profilowanie molekularne rekomendowane jest u wszystkich pacjentów z zaawansowaną chorobą.</i> <i>Kategoria 1: Wysoki poziom dowodów (≥1 randomizowane badanie III fazy lub metaanaliza)</i> <i>Kategoria 2A: Konsensus ekspertów, niższy poziom dowodów</i> <i>Kategoria 2B: Konsensus ekspertów, ograniczone dane</i>
PTOK 2025 Polska	Rekomendacje • Standardową opcją leczenia drugiej linii, niezależną od obecności biomarkerów, jest chemioterapia FOLFOX (I, A). • Leki ukierunkowane na inne cele molekularne pozostają opcją w przypadku wyczerpania dostępnego leczenia, ale decyzja odnośnie ich wykorzystania powinna być indywidualna i uzależniona od dostępności oraz bilansu potencjalnych korzyści i toksyczności (II, C). • Wobec ograniczonych możliwości postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia zawsze należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badań klinicznych (IV, A). 1. Jakość naukowych dowodów I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów 2. Kategorie rekomendacji A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C — Wskazania określone indywidualnie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 13. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ziihera w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 16.09.2025	Liczba rekordów 16.09.25-12.01.2026
#1	((("Cholangiocarcinoma"[Mesh] OR "Bile Duct Neoplasms"[Mesh] OR cholangiocarcinoma[tiab] OR "bile duct cancer"[tiab] OR "bile duct carcinoma"[tiab] OR "biliary tract cancer"[tiab] OR "biliary tract carcinoma"[tiab] OR "biliary tract neoplasm*[tiab] OR "intrahepatic cholangiocarcinoma"[tiab] OR "extrahepatic cholangiocarcinoma"[tiab] OR "perihilar cholangiocarcinoma"[tiab] OR "distal cholangiocarcinoma"[tiab] OR Klatskin[tiab])) AND ("Receptor, ErbB-2"[Mesh] OR HER2[tiab] OR "HER-2"[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ErbB2[tiab] OR "human epidermal growth factor receptor 2"[tiab] OR "HER2 positive"[tiab] OR "HER-2 positive"[tiab] OR "IHC 3+"[tiab] OR "IHC3+"[tiab] OR "IHC 3"[tiab])) AND (zanidatamab[tiab] OR ZW25[tiab] OR "ZW 25"[tiab]) AND (english[lang] OR polish[lang]) AND ("humans"[MeSH Terms]))	9	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 14. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ziihera w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 16.09.2025	Liczba rekordów 12.01.2026
#1	(cholangiocarcinoma or "bile duct cancer" or "bile duct carcinoma" or "biliary tract cancer" or "biliary tract carcinoma" or "biliary tract neoplasm" or "intrahepatic cholangiocarcinoma" or "extrahepatic cholangiocarcinoma" or "perihilar cholangiocarcinoma" or "distal cholangiocarcinoma" or klatskin).mp.	62 122	58 603
#2	(HER2 or HER-2 or ErbB2 or ERBB2 or "human epidermal growth factor receptor 2" or "HER2 positive" or "HER-2 positive" or "IHC 3+" or "IHC3+" or "IHC 3").mp.	124 533	122 180
#3	(zanidatamab or ZW25 or "ZW 25").mp.	302	301
#4	(unresectable or non-resectable or nonresectable or inoperable or "locally advanced" or "locally-advanced" or advanced or metastatic or metastasized or "advanced disease").mp.	1 554 307	1 441 416
#5	(previously treated or pretreated or "prior systemic" or "prior systemic therapy" or "prior chemotherapy" or "previous systemic therapy" or "second-line" or "later-line" or "≥1 line" or "one or more lines").mp.	219 221	189 154
#6	1 and 2 and 3	74	79
#7	4 and 5 and 6	27	31

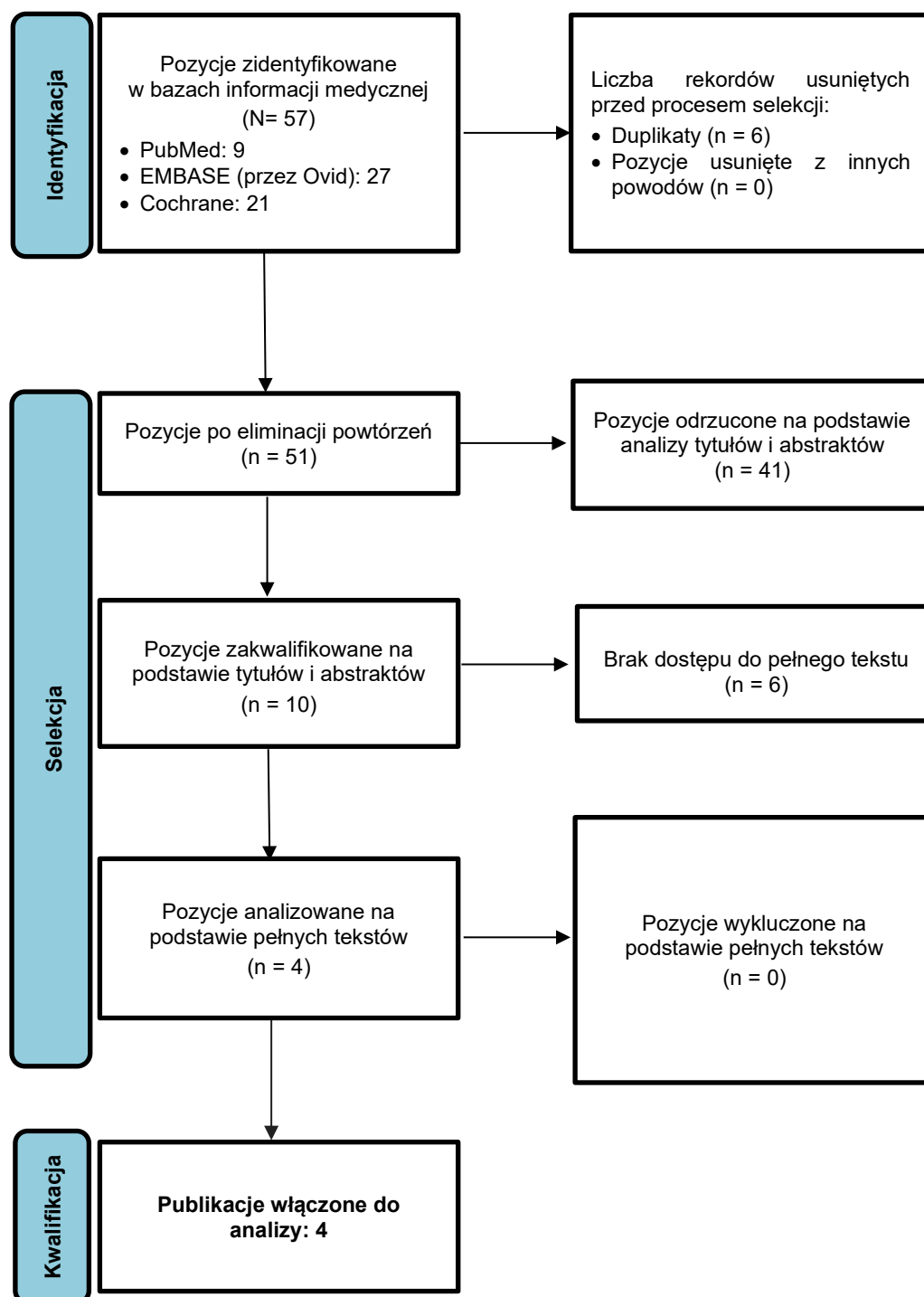
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

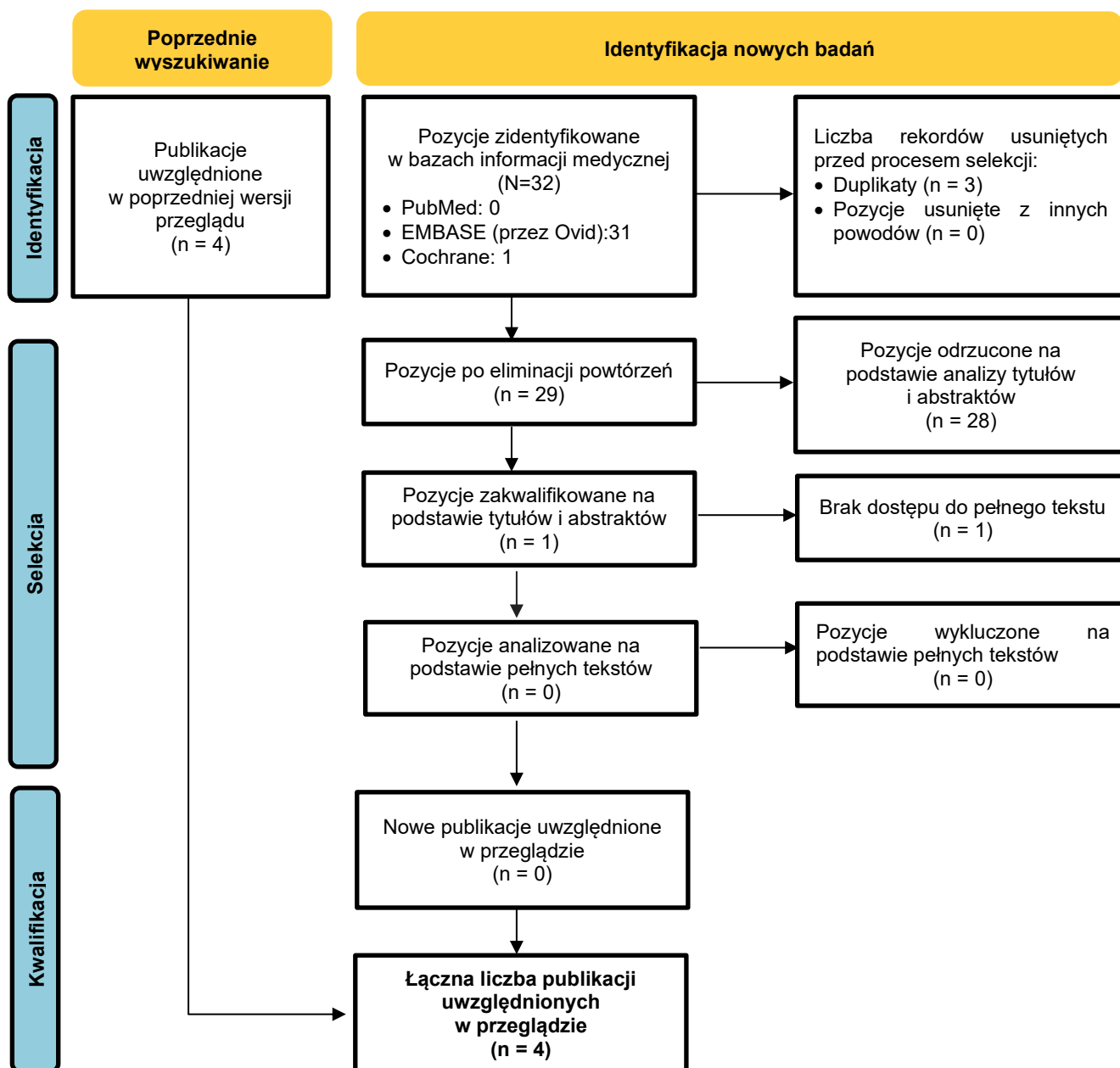
Tabela 15. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ziihera w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 16.09.2025	Liczba rekordów 16.09.2025-12.01.2026
#1	zanidatamab OR Ziihera OR ZW25	21	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji





9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 16. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Ziihera

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony BTC, w tym rak wewnątrztrętrowy (ICC), zewnątrztrętrowy (ECC) lub rak pęcherzyka żółciowego (GBC). - Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy BTC, który nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego, przeszczepu ani terapii ablacyjnych. - Co najmniej jedna wcześniejsza linia chemioterapii ogólnoustrojowej zawierającej gemcyabinę w leczeniu zaawansowanej choroby, zakończona progresją choroby lub nietolerancją. W przypadku leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego gemcyabiną, progresja < 6 miesięcy od zabiegu lub zakończenia terapii kwalifikuje jako wcześniejsza linia leczenia. - Pozytywny wynik amplifikacji HER2 w teście ISH wykonanym w centralnym laboratorium na podstawie nowej biopsji lub materiału archiwalnego. Nie są akceptowalne próbki z biopsji cienkoigłowej (FNA) ani próbki z ognisk przerzutów kostnych. Test może być wykonany w dowolnym momencie po rozpoznaniu zaawansowanej lub przerzutowej choroby, ale musi być dostępny przed włączeniem do badania. - Kobieta lub mężczyzna w wieku ≥ 18 lat (lub zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi pełnoletności). - Status sprawności według skali ECOG ≤ 1. - Prawidłowa funkcja narządów. - Prawidłowa funkcja serca, określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$.	- Wiek ≥ 18 lat – lek jest przeznaczony dla osób dorosłych. - Rozpoznanie raka dróg żółciowych (RDŻ) – nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy HER2 dodatni (IHC 3+). - Udokumentowany status HER2 dodatni – wynik 3+ w ocenie immunohistochemicznej (IHC) wykonanej przy użyciu zwalidowanego testu (najlepiej CE-IVD). - Przebyte co najmniej jedno leczenie ogólnoustrojowe – pacjent musi mieć za sobą przynajmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego (np. chemioterapia) z powodu zaawansowanego RDŻ. - Brak możliwości leczenia radykalnego – choroba nie kwalifikuje się do resekcji chirurgicznej. - Prawidłowa czynność lewej komory serca – przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 50\%$).
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
- Otrzymanie ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej w ciągu 3 tygodni przed podaniem pierwszej dawki zanidatamabu (ZW25). - Otrzymanie radioterapii w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki ZW25. - Wcześniejsze leczenie lekami ukierunkowanymi na HER2 (np. trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, trastuzumab deruxtekan itp.). - Nie leczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przerzuty do OUN powodujące objawy kliniczne lub radioterapia przerzutów do OUN przeprowadzona w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Dopuszcza się udział pacjentów ze stabilnymi, leczonymi przerzutami do mózgu, definiowanymi jako: brak konieczności stosowania steroidów i leków przeciwdrgawkowych, stabilny stan neurologiczny oraz brak progresji zmian w badaniach obrazowych przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. - Rozpoznana choroba leptomeningealna (LMD). Jeśli w badaniu MRI wykonanym na początku obserwuje się zmiany sugerujące LMD, ale brak jest objawów neurologicznych i lekarz prowadzący nie podejrzewa klinicznie LMD, pacjent może zostać włączony do badania, pod warunkiem braku objawów neurologicznych związanych z LMD. - Jednocześnie występujące, niekontrolowane lub aktywne choroby w obrębie dróg żółciowych, lub nieleczone albo utrzymujące się powikłania po zabiegach laparoskopowych bądź założeniu stentu żółciowego — w tym m.in.: aktywne zapalenie dróg żółciowych (cholangitis), nieustępujące zamknięcie dróg żółciowych, zakażona torbiel żółciowa (biloma) lub ropień. Wszelkie powikłania muszą zostać całkowicie rozwiązane co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ZW25. - Równocześnie występujące lub przebyte nowotwory złośliwe, których naturalny przebieg lub leczenie — w ocenie badacza lub	- Nadwrażliwość na zanidatamab lub którykolwiek składnik leku. - Wartość LVEF < 50% przed rozpoczęciem leczenia. - Aktywne, ciężkie choroby serca – np. zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy, klinicznie istotne zaburzenia rytmu, niekontrolowane nadciśnienie, objawowa niewydolność serca. - Ciąża i okres karmienia piersią – lek może być szkodliwy dla płodu; kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu terapii. - Dzieci i młodzież – brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej. - Potwierdzone zapalenie płuc stopnia ≥ 2 podczas leczenia – należy trwale odstawić lek. - Ciężkie reakcje związane z wlewem – w przypadku reakcji zagrażających życiu lub nawracających ciężkich reakcji należy trwale odstawić lek.

Badanie rejestracyjne	ChPL
nadзору медycznego — może zaburzać ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności badanej terapii. - Aktywne wirusowe zapalenie wątroby. - Zakażenie wirusem HIV typu 1 lub 2. - Wydłużony skorygowany odstęp QT według formuły Fridericia (QTcF > 470 ms). - Zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, podwyższone poziomy troponin zgodne z rozpoznaniem zawału lub inne istotne klinicznie choroby serca. - Ostra lub przewlekła niekontrolowana zapalenie trzustki lub choroba wątroby w klasie C według klasyfikacji Child-Pugh.	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Ziihera, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 11.09.2025] i ChPL Ziihera.

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 17. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny <TAK/NIE>
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 16.09.2025	Liczba rekordów 12.01.2026
#1	((Ziihera) OR (zanidatamab)) AND (english[Filter])	28	32
#2	(((((cost*)) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 864 145	1 907 778
#3	#1 AND #2	1	1

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

