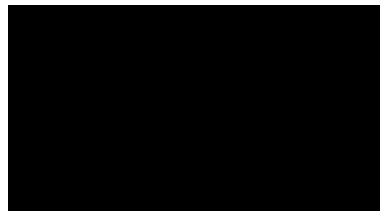




**DURWALUMAB (PRODUKT LECZNICZY IMFINZI®)
W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ
W LECZENIU CHORYCH Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień 2023

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	15
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – PODSTAWOWE INFORMACJE	16
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – PODSTAWOWE INFORMACJE.....	17
2.4. ROKOWANIE W RAKU DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	17
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	19
2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	21
2.7. METODY LECZENIA PIERWSZEJ LINII RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	27
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	30
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	40
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	41
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	48
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	48
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	51
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	52
6.1. DURWALUMAB W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	52
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	53
7. BIBLIOGRAFIA	56
8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	60
9. ANEKS	62
9.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE.....	62
9.2. OBJAWY ORAZ PRZEBIEG RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	63
9.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE.....	64
9.4. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE RECIST	69
9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	71
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	90

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCT	ang. <i>Biliary tract cancer</i> ; <i>Rak dróg żółciowych</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	Łac. <i>Cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg żółciowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CT	Tomografia komputerowa
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
eCCA (lub ECC)	ang. <i>Extrahepatic cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (pozawątrobowych)
ECOG (skala/klasyfikacja)	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
ECPW	ang. <i>Endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i> ; Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
ERCP	ang. <i>Endoscopic retrograde cholangiopancreatogram</i> ; Endoskopowy cholangiopankreatogram wsteczny
EUS	Ultrasonografia endoskopowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGFR	ang. <i>Fibroblast growth factor receptor</i> ; Receptor czynnika wzrostu fibroblastów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
iCCA (lub ICC)	ang. <i>Intrahepatic cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MDT	ang. <i>Multidisciplinary Team</i> ; Zespół multidyscyplinarny

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
pCCA	ang. <i>Perihilar cholangiocarcinoma</i> ; <i>Okolowńękowy rak dróg żółciowych</i>
PET	Pozytronowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTC	ang. <i>Percutaneous transhepatic cholangiography</i> ; Przeskórna cholangiografia przezwątrobowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Stable disease</i> ; Stabilna choroba
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
TNM	ang. <i>Tumor, nodus, metastases</i> ; Klasyfikacja zaawansowania nowotworu z uwzględnieniem cech guza, zajęcia węzłów chłonnych i obecności przerzutów odległych
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UICC	ang. <i>Union for International Cancer Control</i>
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi[®], 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imfinzi[®] (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanego w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych chorych z rakiem dróg żółciowych w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [1].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo pacjentów, u których doszło do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie durwalumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi[®]), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w programie lekowym „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [1] oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [2];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi stosowanie gemcytabiny+cisplatyny (tj. placebo stosowane wraz z gemcytabiną i cisplatyną);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rak dróg żółciowych (ang. *Biliary tract cancer*; BTC) jest pierwotnym nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego wywodzącym się z błony śluzowej przewodów żółciowych (łac. *cholangiocarcinoma*), pęcherzyka (woreczka) żółciowego lub brodawki Vatera [3], [4], [5].

Raki dróg [przewodów] żółciowych (łac. *cholangiocarcinoma*) dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (10-15%);
- raki zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: górne – zlokalizowane powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%) [4], [6], [23].

Widoczne objawy raka dróg żółciowych występują zazwyczaj późno, w sytuacji gdy choroba jest już zaawansowana. Podczas diagnozy u 35–40% chorych występują już przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe, a większość pacjentów w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego, co znacznie pogarsza rokowania.

Leczenie I linii nieoperacyjnego lub rozsialego raka dróg żółciowych

Postępowanie w leczeniu raka dróg żółciowych zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu oraz możliwości jego resekcji [3], [6], [8], [11].

Polskie wytyczne PTOK z 2015 roku [8] oraz wytyczne kliniczne: hiszpańskie SEOM z 2021 roku [9], włoskie z 2020 roku [10], europejskie ESMO [15] i EASL/ILCA [17] oraz amerykańskie NCI [18] i NCCN [20], [21], opublikowane przed zarejestrowaniem durwalumabu wskazywały, że standardem leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych jest chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (co 21 dni [8 cykli]: gemcytabina 1 000 mg/m² dożylnie - dzień 1. i 8. + cisplatyna 25 mg/m² dożylnie - dzień 1. i 8.). W określonych przypadkach (np. w przypadku pacjentów o niższym stanie sprawności czy z zaburzeniami funkcji niektórych narządów) wytyczne dopuszczały stosowanie alternatywnych schematów chemioterapii opartych na gemcytabinie w terapii skojarzonej (np. z oksaliplatyną – schemat GEMOX, kapecytabiną, fluorouracylem) lub monoterapii czy też stosowanie kapecytabiny i oksaliplatyny (XELOX). Najnowsze kanadyjskie wytyczne AHS [22] wskazują, że preferowanym leczeniem u pacjentów z chorobą nieoperacyjną lub z przerzutami jest terapia durwalumabem z gemcytabiną i cisplatyną przez maksymalnie osiem cykli a następnie zaleca się stosowanie durwalumabu w monoterapii.

Natomiast wszystkie najnowsze wytyczne opublikowane po 2022 roku, tj. po ukazaniu się badań dla durwalumabu wskazują, że nowym standardem leczenia I linii w przypadku pacjentów z nieresekcyjnym lub zaawansowanym rakiem dróg żółciowych jest zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem, gemcytabiną i cisplatyną.

Epidemiologia raka dróg żółciowych

Ogólnie częstość występowania raka dróg żółciowych jest niska (<1% wszystkich przypadków raka na świecie), stąd nowotwór ten jest uznany przez EMA za rzadką jednostkę chorobową [54], [85]. Spośród wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma) stanowi około 3-5% przypadków [52]. W Raportie [53] poświęconym epidemiologii raka dróg żółciowych przedstawiono oszacowania wskaźników epidemiologicznych jak również prognozy na najbliższe lata dla siedmiu krajów: Stanów Zjednoczonych, krajów UE-5 (Niemiec, Hiszpanii, Włoch, Francji i Wielkiej Brytanii) oraz Japonii od 2019 do 2032 roku. W roku 2021 łączna liczba przypadków raka dróg żółciowych wyniosła w tych krajach: 37 451 i oczekuje się, że liczba chorych wzrośnie w latach 2019-2032 [53].

Nie odnaleziono precyzyjnych danych odnoszących się do chorobowości, co może wynikać z faktu, że wskaźniki przeżycia w tej jednostce chorobowej są bardzo niskie.

Epidemiologia raka dróg żółciowych w Polsce:

- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów: rocznie około 350 mężczyzn i 400 kobiet zapada na nowotwór złośliwy dróg żółciowych (rozpoznanie wg ICD-10: C24), a odpowiednio 200 i 600 na nowotwór złośliwy woreczka żółciowego (rozpoznanie wg ICD-10: C23) [25];
- dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ): w latach 2014-2018 w Polsce z rozpoznaniem raka dróg żółciowych (rozpoznanie wg ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) żyło około 6 000 pacjentów [6];
- szacowana chorobowość raka dróg żółciowych (na podstawie danych z NFZ [6] i Głównego Urzędu Statystycznego z 2018 roku [24]) wynosi 1,6 na 10 000 osób;
- dane z NFZ: w latach 2016-2018, z grupy osób z rozpoznaniem raka dróg żółciowych, średnio 800 pacjentów stosowało chemioterapię złożoną z gemcytabiny i cisplatyny, co może w wysokim stopniu odpowiadać szacunkom dla populacji docelowej [6].

Rokowanie, obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia pacjentów z rakiem dróg żółciowych

Rokowanie w raku dróg żółciowych jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania choroby oraz resekcyjnością w momencie diagnozy. U większości pacjentów (50-90%) zmiany nowotworowe dróg żółciowych w chwili rozpoznania nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. Lepiej rokują przypadki raka obwodowego, przydunastniczego odcinka przewodu żółciowego wspólnego oraz brodawki Vatera. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-10% i jest większy w raku dróg żółciowych zlokalizowanym pozawątrobowo (20-30%). Po operacyjnym usunięciu nowotworu odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zwykle 15-30% [3], [23].

Rak dróg żółciowych zlokalizowany w obwodowej części dróg żółciowych jest resekcyjny u około 30% chorych, a odsetek 5-letnich przeżyć w tej grupie wynosi 15–45% (średnia 39 miesięcy). W proksymalnej części dróg żółciowych resekcyjność sięga 60% (3-letnie przeżycia do 20%). U chorych na raka dróg żółciowych po resekcjach R0 odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 19–60%, zaś po zabiegach R1 nie przekracza 10% [3], [23], [34].

Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych doświadczają znacznego obciążenia ze względu na połączenie objawów związanych z chorobą i konsekwencji farmakoterapii (np. działań niepożądanych) oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie. Nieoperacyjny rak dróg żółciowych wiąże się ze słabą jakością życia związaną ze zdrowiem, szczególnie ze względu na duże nasilenie typowych objawów, co może spowodować szybkie obniżenie sprawności fizycznej i samopoczucia emocjonalnego. Sugeruje to, że **wczesne i skuteczne leczenie, które spowalnia postęp choroby i łagodzi objawy związane z chorobą, może potencjalnie poprawić jakość życia pacjenta** [45], [46], [47], [48]. Istotny problem kliniczny, pogarszający jakość życia stanowi znaczna **toksyczność leczenia**, która zwiększa ogólne obciążenie kliniczne związane z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych. Dodatkowo, ze względu na agresywny przebieg raka dróg żółciowych i szybkie obniżenie jakości życia spowodowane wysoce zaawansowaną chorobą, dalsza chemioterapia po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu jest często trudna i/lub przeciwwskazana [45]. **Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych.**

Rak dróg żółciowych generuje obciążenie zarówno społeczne jak i ekonomiczne. Nieresekcyjny rak dróg żółciowych wiąże się z dużym obciążeniem finansowym z powodu kosztów opieki szpitalnej i progresji, a koszty rosną wraz z kolejnymi liniami leczenia.

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem dróg żółciowych

Rak dróg żółciowych jest schorzeniem rzadkim, a jego widoczne objawy choroby występują zazwyczaj w zaawansowanych stadiach, w związku z czym większość **pacjentów w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego, co znacznie pogarsza rokowania**. W przypadku pacjentów z rakiem nieresekcyjnym czy przerzutowym szanse na długotrwałe przeżycie są niskie, a **ponadto od 10 lat nie pojawiły się nowe, skuteczne opcje terapeutyczne**, poza aktualnie stosowaną standardową chemioterapią opierającą się na gemcytabinie i cisplatynie. Ponadto nie wszyscy pacjenci po progresji choroby w czasie pierwszej linii leczenia są w stanie tolerować kolejne terapie **a dodatkowo wraz z kolejnymi liniami leczenia maleje potencjał na wydłużenie przeżycia całkowitego**. **Niezwykle ważne jest wprowadzanie nowoczesnych farmakoterapii o najwyższej skuteczności już od pierwszej linii leczenia, aby zmaksymalizować korzyści dla pacjentów** [38], [39], [49]. Istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba zastosowania wysoce skutecznych terapii, **które pozwolą na wydłużenie wskaźników przeżycia w populacji z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych, przy jednocześnie akceptowanej toksyczności i braku negatywnego wpływu na jakość życia** [49].

Interwencja wnioskowana

Durwalumab stanowi całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [2]. Durwalumab w założeniu będzie stosowany ze standardową chemioterapią złożoną z dwóch leków o odmiennych mechanizmach działania - gemcytabiny będącej fazowo-specyficznym antymetabolitem oraz cisplatyny, należącej do grupy związków alkilujących, hamujących syntezę DNA [29], [30].

Wyniki kluczowego badania randomizowanego o akronimie TOPAZ-1

TOPAZ-1 [2], [31]-[33] to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, którego celem była ocena efektów stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Wyniki badania TOPAZ-1 wskazują, że dodanie durwalumabu do standardowej chemioterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, wiąże się z:

- **istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (redukcją ryzyka zgonu o 24%);**
- **istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (redukcją ryzyka progresji o 25%);**
- **wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.**

Obserwowane korzyści kliniczne z zastosowania durwalumabu w terapii skojarzonej uzyskano **przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia, a ogólny profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji** (ryzyko zdarzeń/działań niepożądanych, w tym ciężkich, 3-4 stopnia nasilenia czy prowadzących do przerwania terapii) **był porównywalny z placebo** (tj. ze stosowaniem samej gemcytabiny i cisplatyny).

Wybór komparatora dla durwalumabu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz perspektywę przyszłego finansowania ze środków publicznych w Polsce, za odpowiednie komparatory dla durwalumabu, stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wybrano podawanie gemcytabiny+cisplatyny (tj. placebo stosowane wraz z gemcytabiną i cisplatyną).

Rekomendacje finansowe dla durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu

Jak dotychczas (marzec 2023) dwie agencje oceny technologii medycznych zakończyły ocenę zasadności finansowania durwalumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Francuska agencja HAS udzieliła we wrześniu 2022 roku zezwolenia na wczesny dostęp do terapii produktem leczniczym Imfinzi® (durwalumab) „w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie/cisplatynie w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych” [81], podkreślając **korzystne efekty terapeutyczne stosowania durwalumabu w terapii skojarzonej, które pretendują ten lek do miana innowacyjnej terapii, skuteczniejszej od aktualnego standardu terapeutycznego. Podobnie, pozytywną rekomendację finansową wydała kanadyjska agencja CADTH dla zastosowania leku Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w pierwszej linii leczenia pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni [77].**

Podsumowując, wyniki badania TOPAZ-1 wskazują, że rozpatrywana interwencja ma wysoką wartość terapeutyczną i stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Powyższe wyniki kliniczne znajdują odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych postępowania klinicznego, zarówno europejskich (ESMO oraz EASL/ILCA), kanadyjskich (AHS), jak i amerykańskich (NCCN, NCI), opublikowanych po 2022 roku, z których wynika że **nowym standardem leczenia I linii w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem, gemcytabiną i cisplatyną; dodatkowo zastosowanie tego leku w analizowanym wskazaniu zostało pozytywnie ocenione przez instytucje zajmujące się oceną technologii medycznych: HAS i CADTH.**

Finansowanie ze środków publicznych durwalumabu we wnioskowanej populacji pozwoli pacjentom na dostęp do efektywnej terapii już od pierwszej linii leczenia oraz umożliwi wdrożenie leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi[®], 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imfinzi[®] (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w terapii pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [1].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imfinzi[®] (50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Imfinzi[®], durwalumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i

Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących zastosowania durwalumabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

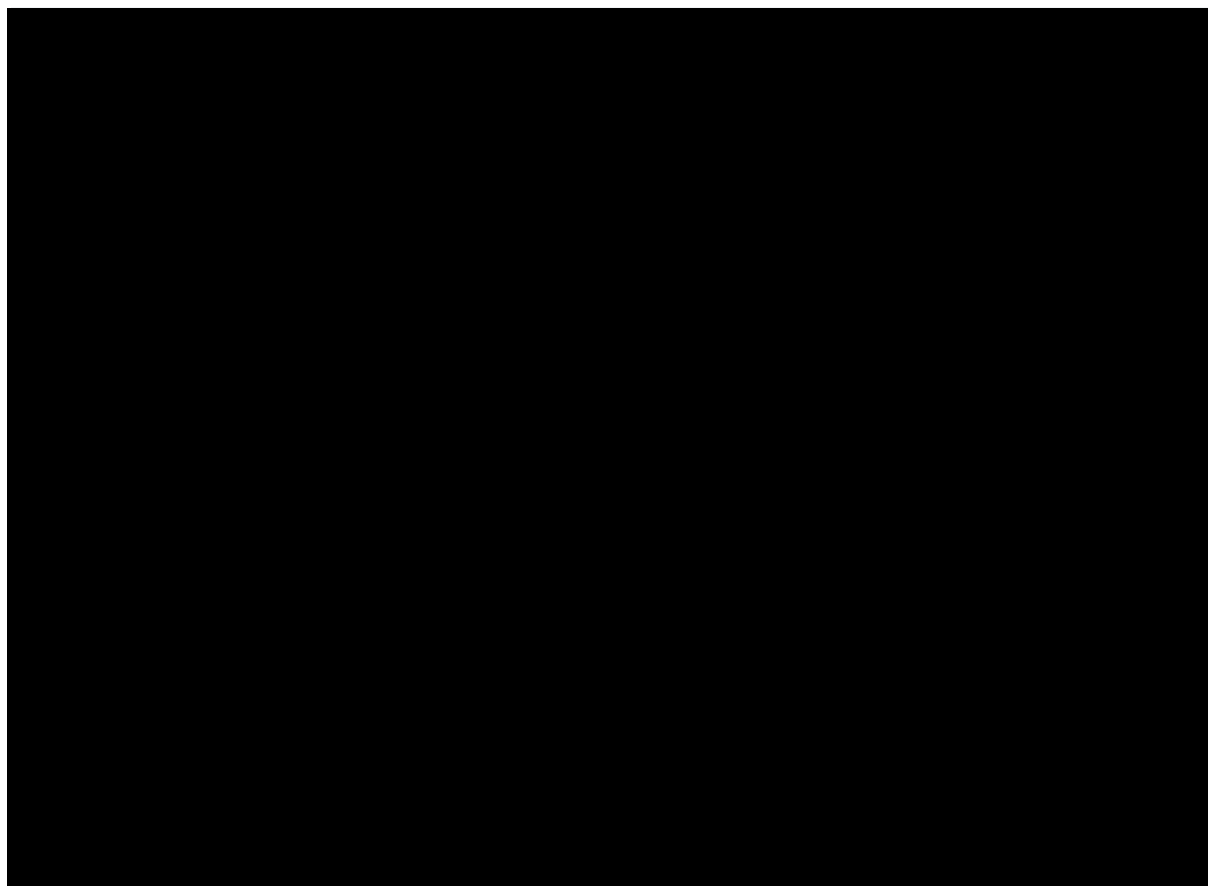
Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest wskazany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszej linii osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych [2].

Produkt leczniczy Imfinzi® jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)” we wskazaniu obejmującym leczenie miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca [14]. Durwalumab nie jest natomiast refundowany we wskazaniu stanowiącym przedmiot niniejszej analizy.

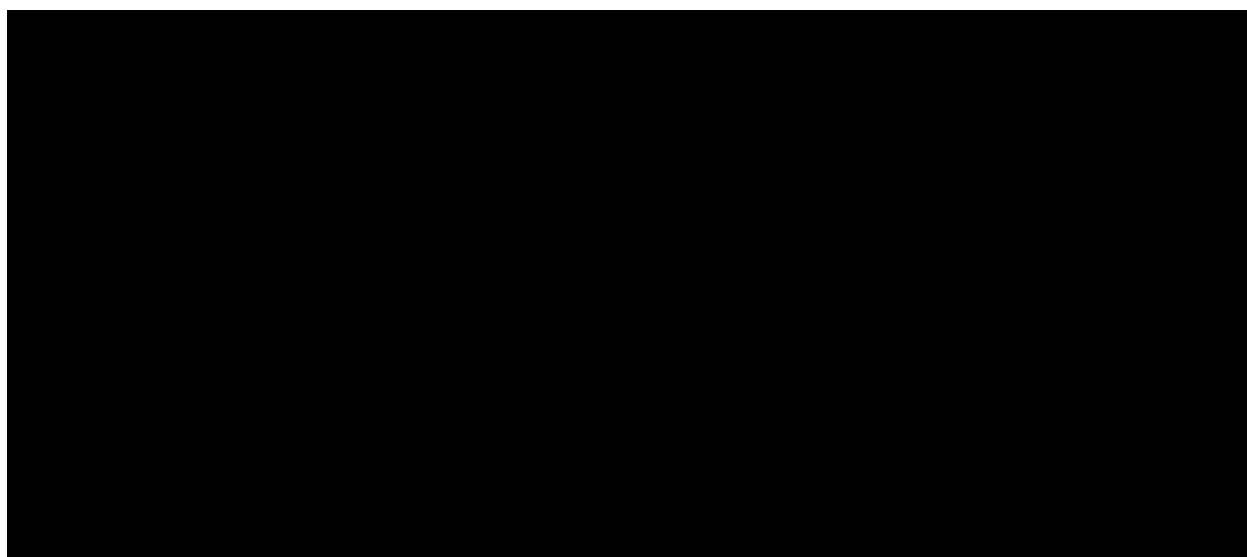
Podstawowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia durwalumabem (Imfinzi®) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę nowego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia durwalumabem chorych na raka dróg żółciowych w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę nowego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [1].

Kryteria kwalifikacji



ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ECOG – (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) - Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; RECIST – (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych.



2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

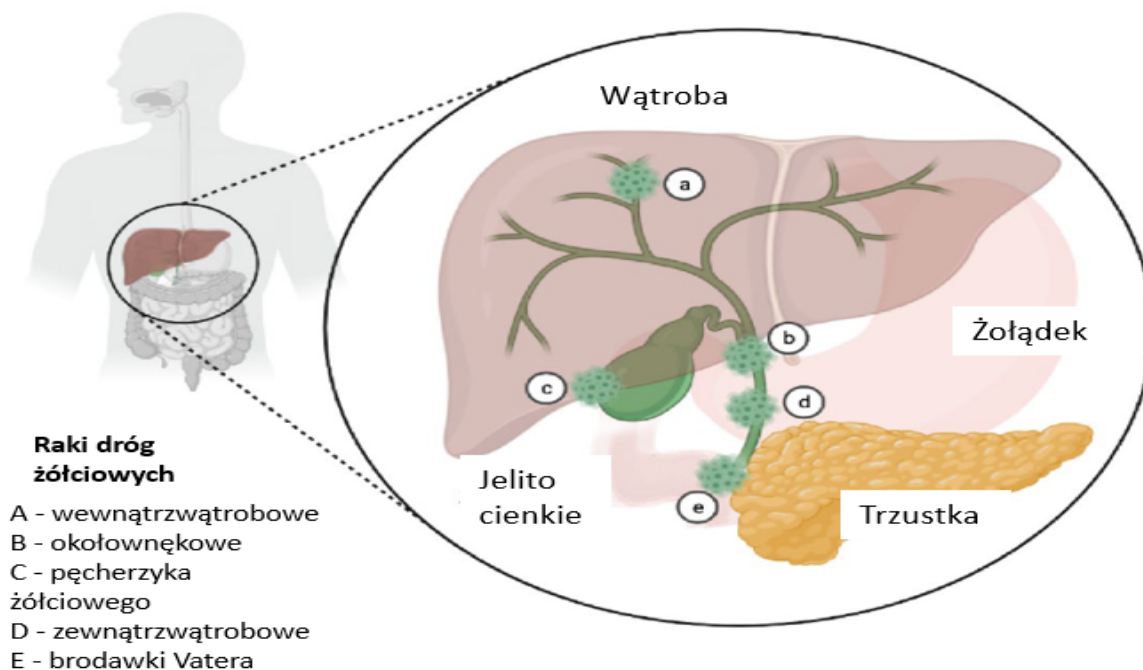
Rak dróg żółciowych - definicja

Drugi żółciowe są przewodami odprowadzającymi żółć produkowaną w wątrobie do przewodu pokarmowego (do jelita). Rozpoczynają się w wątrobie, a po wyjściu poza jej obręb przechodzą w woreczek żółciowy, służący do magazynowania żółci a następnie biegną przez trzustkę do ujścia do przewodu pokarmowego w obrębie dwunastnicy [3], [4], [5].

Rak dróg żółciowych (ang. *Biliary tract cancer*, BTC) jest pierwotnym nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego wywodzącym się z nabłonka błony śluzowej przewodów żółciowych (łac. *Cholangiocarcinoma*), pęcherzyka (woreczka) żółciowego lub brodawki Vatera [3], [4], [5] (Rysunek 1).

Raki dróg [przewodów] żółciowych (łac. *cholangiocarcinoma*) dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (10-15%);
- raki zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: górne – zlokalizowany powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%) [4], [6], [23].



Rysunek 1. Raki dróg żółciowych w zależności od lokalizacji. Kolorem zielonym oznaczono drogi żółciowe. Opracowane na podstawie grafiki [5].

Wnioskowane wskazanie obejmować zatem kody ICD-10 przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 2. Kody ICD-10 pod którymi klasyfikowane są nowotwory złośliwe [w tym raki] dróg żółciowych [7].

Kod ICD-10	Opis
C22	Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych
C22.1	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych
C23	Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego
C24	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych
C24.0	nowotwór złośliwy zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych
C24.1	nowotwór złośliwy brodawki większej dwunastnicy Vatera
C24.8	zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych
C24.9	nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone

Większość (80%) przypadków raka pęcherzyka żółciowego stanowi rak gruczolowy (*adenocarcinoma*; gruczolakorak). Pozostałe 20% to: raki płaskonabłonkowe, mieszane, drobnokomórkowe, niezróżnicowane, mięsaki i chłoniaki. Najczęstszą postacią raka dróg żółciowych jest gruczolakorak; 90% tych nowotworów charakteryzuje się lokalizacją pozawątrobową [8].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – PODSTAWOWE INFORMACJE

Do kluczowych czynników ryzyka predysponujących do występowania raka dróg żółciowych należy zapalenie dróg żółciowych, a w przypadku raka woreczka żółciowego – kamica tego narządu [8], [11], [12].

Szczegółowe informacje na temat etiologii i patogenezy raka dróg żółciowych przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 9.1.

2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – PODSTAWOWE INFORMACJE

Widoczne objawy raka dróg żółciowych występują zazwyczaj późno, w sytuacji gdy choroba jest już zaawansowana. Podczas diagnozy u 35–40% chorych występują już przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe, a większość pacjentów w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego, co znacznie pogarsza rokowania [8], [12], [15].

Do badań przydatnych w diagnostyce i/lub ocenie stopnia zaawansowania raka dróg żółciowych zalicza się [15]:

- badanie krwi (próby wątrobowe i markery nowotworowe);
- USG – badanie ultrasonograficzne;
- ECPW – wsteczną endoskopową cholangiopankreatografię;
- EUS - ultrasonografię endoskopową;
- MRCP - cholangiopankreatografię rezonansu magnetycznego;
- PET - pozytonową tomografię emisyjną;
- PTC - przeszkórną cholangiografię przezwątrobową;

Rozpoznanie patologiczne należy potwierdzić za pomocą biopsji gruboigłowej [8].

Szczegółowe informacje dotyczące objawów, przebiegu i diagnostyki raka dróg żółciowych przedstawiono w Aneksie, w rozdziałach: 9.2 i 9.3.

2.4. ROKOWANIE W RAKU DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Rokowanie dotyczące leczenia i przeżycia chorych na raka przewodów żółciowych zależy głównie od zaawansowania zmiany w momencie rozpoznania oraz od jej położenia a także od możliwości resekcji [3], [23], [34].

U większości pacjentów (50-90%) rak dróg żółciowych w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do wycięcia. Lepiej rokują przypadki raka obwodowego, przydwunastniczego odcinka przewodu żółciowego wspólnego oraz brodawki Vatera. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-10% i jest większy w raku dróg żółciowych zlokalizowanym pozawątrobowo (20-30%). Po operacyjnym usunięciu nowotworu odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zwykle 15-30% [3], [23].

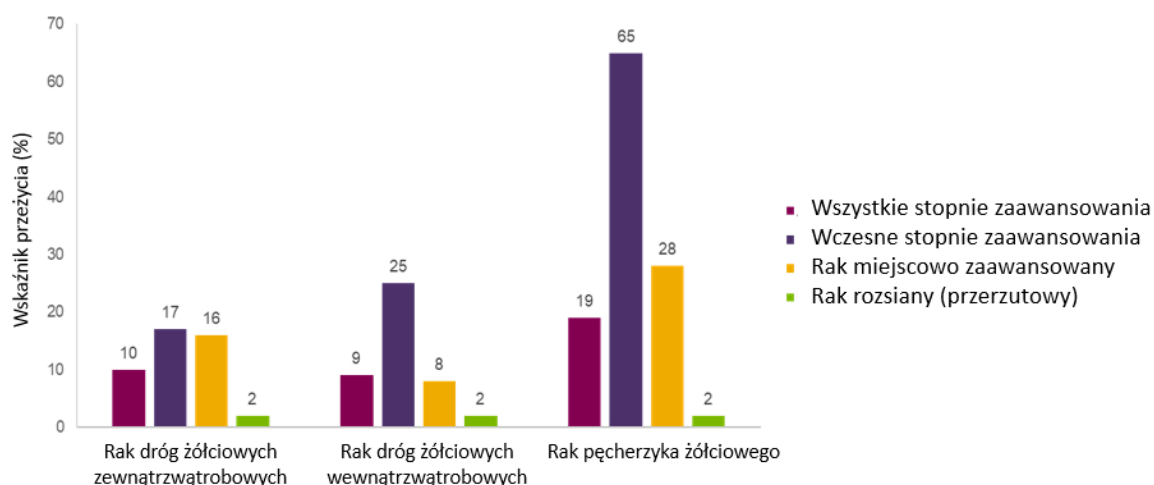
Rak dróg żółciowych zlokalizowany w obwodowej części dróg żółciowych jest resekcyjny u około 30% chorych, a odsetek 5-letnich przeżyć w tej grupie wynosi 15–45% (średnia 39 miesięcy). W proksymalnej części dróg żółciowych resekcyjność sięga 60% (3-letnie przeżycia do 20%). U chorych na raka dróg

żółciowych po resekcjach R0 odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 19–60%, zaś po zabiegach R1 nie przekracza 10% [3], [23], [34].

Dane europejskie dotyczące rokowania i wskaźników przeżycia pochodzą z rejestru ENSCCA (European Network for the Study of Cholangiocarcinoma), w ramach którego poddano obserwacji 2234 pacjentów z histologicznie i/lub cytologicznie potwierdzonym rakiem dróg żółciowych, w latach 2011-2019. Dane pacjentów zostały zebrane z 26 referencyjnych Ośrodków Opieki Zdrowotnej z 11 krajów europejskich (Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Litwa, Holandia, Norwegia, Polska, Rumunia, Hiszpania i Wielka Brytania). Zaobserwowano że:

- chorzy poddawani resekcji (50,3%) mieli najlepsze wskaźniki przeżycia, szczególnie przy ujemnym marginesie resekcji (R0) (mediana przeżycia całkowitego [mOS] = 45,1 miesiąca); jednakże zajęcie marginesu resekcji (R1) (HR=1,92; 95% CI 1,53-2,41; mOS = 24,7 miesiąca) i zajęcie węzłów chłonnych (HR dla R0= 2,13; 95% CI 1,55-2,94; mOS = 23,3 miesiąca, HR dla R1=1.61) wiązało się z gorszym rokowaniem;
- wśród pacjentów z chorobą nieresekcyjną (49,6%) mOS wynosiła 10,6 miesiąca dla osób otrzymujących aktywną terapię paliatywną, głównie chemioterapię (26,2%) i 4,0 miesiąca dla osób otrzymujących najlepsze leczenie podtrzymujące (20,6%);
- stan sprawności wg ECOG, obecność przerzutów i poziom markera CA19-9 były niezależnymi czynnikami prognostycznymi [35].

Podobne wnioski uzyskano w podczas analizy danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych. Najlepsze 5-letnie wskaźniki przeżycia obserwowane są w przypadku pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, a najgorsze u chorych z przerzutami [36], [37].



Rysunek 2. Pięcioletnie wskaźniki przeżycia dla podtypów raka dróg żółciowych w USA, w zależności od stadium zaawansowania choroby [36], [37].

Zaobserwowano również, że wskaźniki przeżycia różnią się w zależności od linii leczenia, przy czym leczenie drugiej linii wykazuje zmniejszony potencjał wydłużenia życia w porównaniu z terapią pierwszej linii. Po progresji po pierwszej linii, pacjenci z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych mogą otrzymać leczenie drugiej linii. Jednakże tylko 30–35% pacjentów przerywających leczenie pierwszego rzutu jest w stanie tolerować leczenie drugiej linii, co podkreśla znaczenie maksymalizacji korzyści z leczenia pierwszej linii w celu przedłużenia przeżycia wśród pacjentów z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych [38], [39], [49].

Podsumowując, pacjenci z nieoperacyjnym lub rozsianym (przerzutowym) rakiem dróg żółciowych są grupą chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Dodatkowo wraz z kolejnymi liniami leczenia maleje potencjał na wydłużenie przeżycia całkowitego, zatem niezwykle ważne jest wprowadzanie do leczenia terapii o najwyższej skuteczności już od pierwszej linii leczenia, aby zmaksymalizować korzyści z terapii.

2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny, ponieważ słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią. Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych doświadczają znacznego obciążenia ze względu na połączenie objawów związanych z chorobą i leczeniem oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie. Nieoperacyjny rak dróg żółciowych wiąże się ze słabą jakością życia związaną ze zdrowiem, szczególnie ze względu na duże nasilenie typowych objawów, co może spowodować szybkie obniżenie sprawności fizycznej i samopoczucia emocjonalnego. Sugeruje to, że wczesne i skuteczne leczenie, które spowalnia postęp choroby i łagodzi objawy związane z chorobą, może potencjalnie poprawić jakość życia pacjenta [45], [46], [47], [48].

W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych wykazano, zidentyfikowano trzy kluczowe obszary, które najbardziej wpływały na codzienne funkcjonowanie chorych. Obszary te miały średnią ocenę negatywnego wpływu na funkcjonowanie wynoszącą ponad 5, w dziesięciopunktowej skali, w której 0 oznacza brak wpływu a 10 – silne zakłócenie funkcjonowania i obejmowały:

- problemy fizyczne (trudności z chodzeniem);
- problemy emocjonalne (depresja);
- problemy poznawcze (utrata pamięci, zamglenie mózgu).

Oprócz trzech powyższych kluczowych obszarów, pacjenci wymienili dziewięć innych skutków, wśród których znalazły się obciążenia finansowe, wpływ na życie rodzinne i społeczne oraz niezdolność do pracy [50].

Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych w bardzo zaawansowanych stadiach choroby wymagają również nieformalnej opieki i pomocy w codziennym funkcjonowaniu, a opiekunowie często zapewniają pacjentowi wsparcie fizyczne, praktyczne i emocjonalne. Opieka taka jest często zapewniana przez członków rodziny lub przyjaciół pacjenta i może być dla nich również stresująca oraz emocjonalnie trudna [51].

Istotny problem kliniczny, pogarszający jakość życia stanowi znaczna toksyczność leczenia, która zwiększa ogólne obciążenie kliniczne związane z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych. Ze stosowaniem cisplatiną, wiąże się ryzyko wystąpienia szeregu działań niepożądanych, w tym działania neurotoksycznego (uszkadzającego układ nerwowy), ototoksycznego (uszkadzającego słuch) i nefrotoksycznego (uszkadzającego nerki). Toksyczne działanie preparatu zależy od dawki i może nasilać się wraz z dawką skumulowaną [42]. Z kolei do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych w czasie stosowania gemcytabiny należy leukopenia (zahamowanie czynności szpiku jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane), małopłytkowość, niedokrwistość, duszność (zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia), nudności, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej, alergiczna wysypka, często z towarzyszącym świądem, utrata włosów, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne, obrzęki i/lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (zwykle ustępują po przerwaniu leczenia) [43]. Leczenie chemioterapią skojarzoną gemcytabiną i cisplatiną powoduje także przerwy w leczeniu i konieczność redukcji dawki podawanego leku, co może dodatkowo zmniejszyć skuteczność leczenia. W badaniu ABC-01 zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia zmęczenia 3. lub 4. stopnia nasilenia u pacjentów otrzymujących cisplatinę i gemcytabinę (28,6% w porównaniu z 9,1% w grupie otrzymującej wyłącznie gemcytabinę). Jednak tego wzrostu nie zaobserwowano w badaniu ABC-02 (18,7% vs. 16,6%). Jednocześnie pacjenci, którzy otrzymywali gemcytabinę, mieli znacznie zwiększoną częstość występowania nieprawidłowych testów czynności wątroby stopnia 3 lub 4 (27,1% w porównaniu z 16,7% dla cisplatiną-gemcytabiny; $p = 0,01$) [44], prawdopodobnie w wyniku gorszej kontroli choroby i słabszego drenażu żółci. Gemcytabina i cisplatina stosowane są zazwyczaj przez 8 cykli [8], a korzyści kliniczne z leczenia przez więcej niż osiem cykli są niejasne, jednak przewiduje się, że spowoduje to kumulację toksyczności i negatywny wpływ na jakość życia [41].

Dodatkowo, ze względu na agresywny przebieg raka dróg żółciowych i szybkie obniżenie jakości życia spowodowane wysoce zaawansowaną chorobą, dalsza chemioterapia po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu jest często trudna i/lub przeciwwskazana [45].

Podsumowując, diagnoza raka dróg żółciowych, szczególnie nieresekcyjnego lub przerzutowego stanowi duże obciążenie fizyczne i psychiczne zarówno dla pacjenta jak i jego opiekunów. Problemy natury fizycznej, wynikające z objawów chorobowych oraz

będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Istotne jest zatem poszukiwanie terapii o lepszej skuteczności i profilu bezpieczeństwa w stosunku do obecnie stosowanych oraz nieobniżających jakości życia, które mogą być zastosowane od najwcześniejszych linii leczenia.

2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH NA ŚWIECIE

Rak dróg żółciowych stanowi <1% wszystkich przypadków raka na świecie, stąd nowotwór ten jest uznany przez EMA za rzadką jednostkę chorobową [54], [85]. Spośród wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma) stanowi około 3-5% przypadków [52].

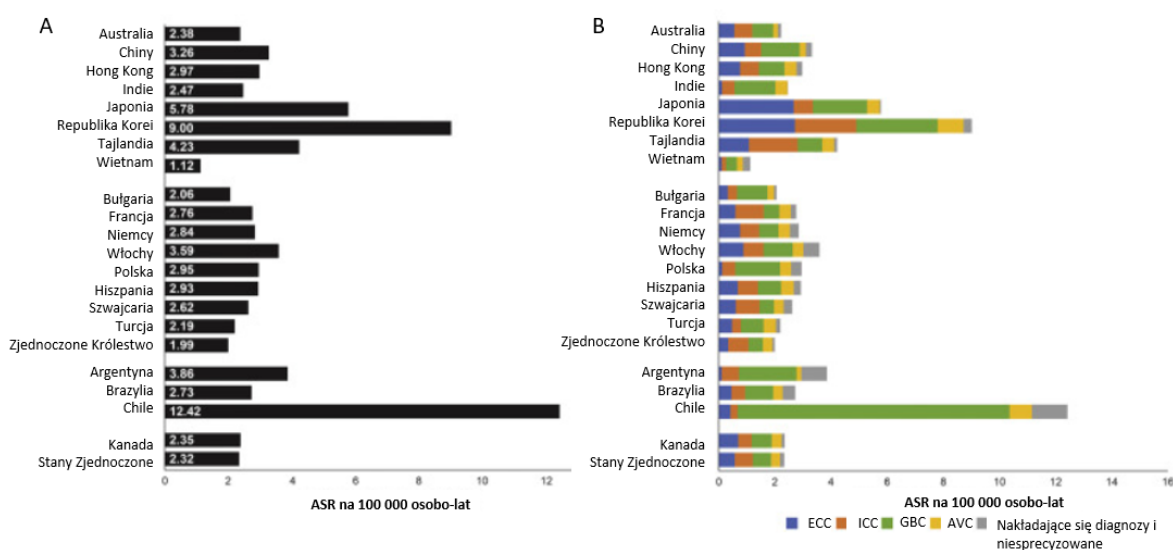
W Raporcie [53] poświęconym epidemiologii raka dróg żółciowych przedstawiono historyczne oszacowania wskaźników epidemiologicznych jak również prognozy na najbliższe lata dla siedmiu krajów: Stanów Zjednoczonych, kraje UE-5 (Niemiec, Hiszpanii, Włoch, Francji i Wielkiej Brytanii) oraz Japonii od 2019 do 2032 roku. W roku 2021 łączna liczba przypadków raka dróg żółciowych wyniosła 37 451 w 7 powyższych krajach i oczekuje się, że liczba chorych wzrośnie w latach 2019-2032 [53].

W większości opracowań poświęconych epidemiologii raka dróg żółciowych przedstawiano wyniki dotyczące zapadalności; nie odnaleziono precyzyjnych danych odnoszących się do chorobowości, co może wynikać z faktu, że wskaźniki przeżycia w tej jednostce chorobowej są bardzo niskie.

Epidemiologia raka dróg żółciowych na świecie została przedstawiona również w kompleksowym opracowaniu Baria i wsp. 2022 [54]. Zapadalność na rozpatrywaną jednostkę chorobową została oszacowana na podstawie danych z grudnia 2019 roku, uzyskanych z Międzynarodowej Agencji Badań nad Zapadalnością na Raka na Pięciu Kontynentach (ang. *Research on Cancer's Cancer Incidence in Five Continents*), tom XI (IARC CI5-XI). W bazie tej gromadzone są dane o wysokiej jakości dotyczące zapadalności na raka, na podstawie diagnoz postawionych w latach 2008-2012 z 343 populacyjnych rejestrów nowotworów w 65 krajach, w tym w Polsce [54].

Wskaźniki zapadalności na raka dróg żółciowych (wyrażone jako liczba przypadków na 100 000 osobolat) były bardzo zróżnicowane, i wynosiły od maksymalnie 12,42 w Chile do 1,12 w Wietnamie. Kraje regionu

Azji i Pacyfiku oraz Ameryki Południowej miały ogólnie wyższe wskaźniki zapadalności (Azja i Pacyfik, 1,12–9,00; Ameryka Południowa, 2,73–12,42) niż kraje Europy i Ameryki Północnej (Europa, 2,00–3,59; Ameryka Północna, 2,33–2,35). Podobnie w Stanach Zjednoczonych wskaźnik zachorowalności na raka dróg żółciowych był 1,3-krotnie wyższy wśród Amerykanów pochodzenia azjatyckiego niż w ogólnej populacji USA (2,99 vs 2,33). Rozpatrując kraje europejskie, najwyższą zapadalność na raka dróg żółciowych odnotowano we Włoszech (3,59 na 100 000 osobolat); Polska znajduje się w czołówce krajów z najwyższą zapadalnością (2,95 na 100 000 osobolat). Rak dróg żółciowych najczęściej zlokalizowany jest w obrębie woreczka żółciowego [54].



Rysunek 3. Wskaźniki zapadalności na raka dróg żółciowych standaryzowane względem wieku (ASR). Oszacowane w opracowaniu Baria i wsp. 2022 [54]. ECC – rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych; ICC – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; GBC – rak woreczka żółciowego; AVC – rak brodawki Vatera.

Rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma; *ICD-10*: C22.1 C24.0 C24.8 C24.9), zgodnie z danymi podanymi na portalu Orphanet należy do grona chorób rzadkich, z chorobowością szacowaną na 1-9 na 100 000 osób. Podobnie do grona chorób rzadkich zaklasyfikowano gruczolakoraka pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (*ICD-10*: C23 C24.0 C24.1 C24.8 C28.9) [55].

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH W POLSCE

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)

Dane z KRN wskazują, że rocznie około 350 mężczyzn i 400 kobiet zapada na nowotwór złośliwy dróg żółciowych, a odpowiednio 200 i 600 na nowotwór złośliwy woreczka żółciowego [25]. Szczyt zachorowań na nowotwór dróg żółciowych/woreczka żółciowego, niezależnie od płci, przypada na 65-74 rok życia [25].

Tabela 3. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C24: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych i C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego dla populacji Polski w wielu od 0 do 85+ roku życia na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2017-2020 [25].

Rozpoznanie ICD-10	Populacja	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2017	2018	2019	2020
C24	Mężczyźni	Zachorowania	Liczba	337	350	370	345
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	1,03	-	1,1	1,0
		Zgony	Liczba	393	405	394	412
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	1,15	1,18	1,09	1,1
	Kobiety	Zachorowania	Liczba	408	404	395	387
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	0,86	-	0,8	0,8
		Zgony	Liczba	503	487	538	482
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	0,98	0,91	1,03	0,9
C23	Mężczyźni	Zachorowania	Liczba	179	173	177	161
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	-	-	0,5	0,4
		Zgony	Liczba	222	186	193	180
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	0,61	0,51	0,53	0,5
	Kobiety	Zachorowania	Liczba	629	582	497	374
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	-	-	1,0	0,8
		Zgony	Liczba	706	663	638	506
			Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób*	1,39	1,28	1,20	0,9

* Standaryzację współczynników przeprowadzono według standardowej populacji świata ASW (tzw. *Segi standard*).

Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2014-2018 w Polsce z rozpoznaniem raka dróg żółciowych (rozpoznanie wg ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) żyło około 6 000 pacjentów [6].

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 w latach 2014-2019 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [6].

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	I połowa 2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9	5 888	6 188	6 122	6 326	6 200	4 361
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9, u których zrefundowano gemcytabinę i cisplatynę	648	760	836	809	805	562

Uwzględniając liczbę ludności w Polsce w 2018 roku [24] wynoszącą 38 433 558 osób, oraz liczbę pacjentów z rakiem dróg żółciowych wynoszącą 6 200 osób, szacowana chorobowość tej jednostki chorobowej w wynosi 1,6 na 10 000 osób.

W latach 2016-2018, z grupy osób z rozpoznaniem raka dróg żółciowych, średnio 800 pacjentów stosowało chemioterapię złożoną z gemcytabiny i cisplatyny [6], co może w wysokim stopniu odpowiadać szacunkom dla populacji docelowej, rozpatrywanej w niniejszej analizie.

Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

Rak dróg żółciowych jako choroba rzadka

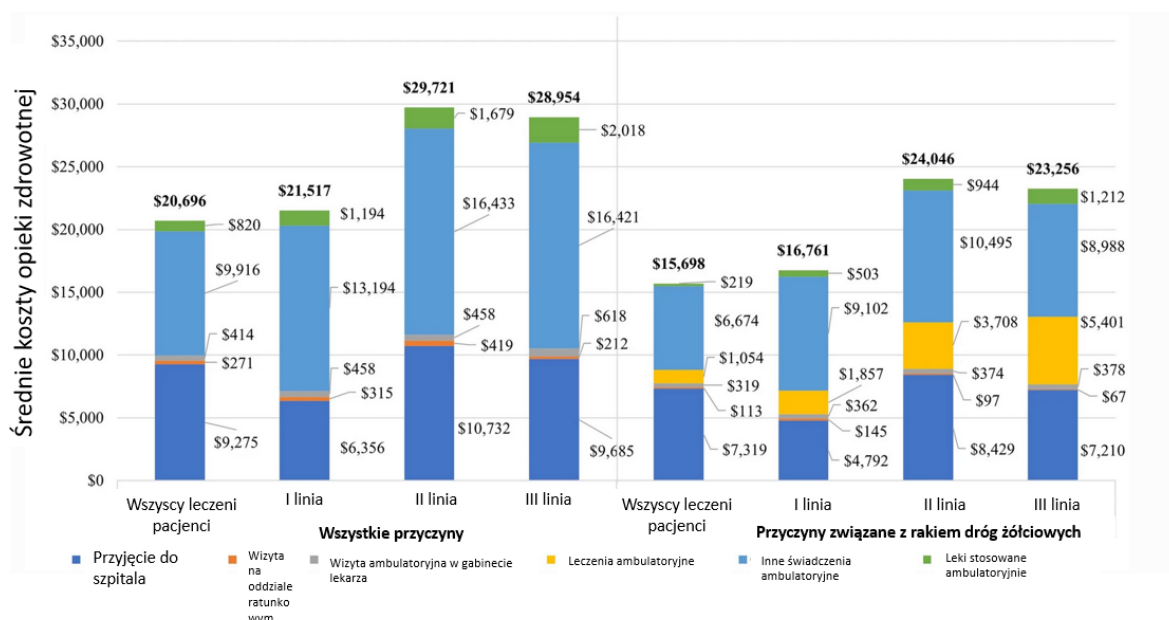
Obowiązujące w Polsce regulacje - Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 r. [57], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [58] definiują choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej dane epidemiologiczne, rak dróg żółciowych **spełnia kryteria schorzenia rzadkiego. Rzadkie choroby mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych a osoby na nie chorujące powinny być uprawnione do takiej samej jakości i dostępności świadczeń jak inni pacjenci [59].**

2.6.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Nie zidentyfikowano danych odnoszących się do obciążenia społecznego i ekonomicznego rakiem dróg żółciowych w Polsce, a dane dotyczące aspektów finansowych leczenia tej jednostki chorobowej pochodzą z innych krajów. Niemniej jednak wiadomo że koszty leczenia chorób nowotworowych są wysokie i oddziałują wielokierunkowo: na pacjenta, społeczeństwo i gospodarkę.

W Stanach Zjednoczonych przeanalizowano wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Osoby dorosłe, u których zdiagnozowano raka dróg żółciowych, zostały zidentyfikowane w bazach danych Merative MarketScan w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 30 czerwca 2020 r. Zastosowano analizę opisową do pomiaru wzorców leczenia (tj. rodzajów schematów, czasu trwania terapii) podczas trzech linii terapii. Całkowite i związane z chorobą wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz koszty mierzone w przeliczeniu na pacjenta na miesiąc, podczas całego okresu obserwacji i podczas każdej linii terapii [56].

Spółród 2648 pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczenie otrzymało 56,3% (n = 1490), a 20,9% (n = 5534) i 7,1% (n = 187) stosowało odpowiednio drugą i trzecią linię leczenia. Średni czas trwania leczenia ulegał skróceniu w zależności od linii terapii, z 3,8 (SD=3,1) miesiąca podczas I linii leczenia do 2,6 (SD=2,4) miesiąca w trzeciej linii leczenia. Stosowanie terapii skojarzonej gemcytabiną+cisplatiną było najczęstszym schematem w pierwszej linii leczenia (44,6%). Całkowite średnie miesięczne koszty opieki zdrowotnej w przeliczeniu na pacjenta, wzrastały po pierwszej linii leczenia (średnio 21 517 USD, 29 721 USD i 28 557 USD odpowiednio dla pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia), a większość (71,2%) kosztów była związana z rakiem dróg żółciowych (związane z chorobą zużycie zasobów medycznych i koszty zostały określone na podstawie roszczeń medycznych pacjentów z diagnozą raka, przerzutów, posocznicy, niedrożności dróg żółciowych, zapalenia dróg żółciowych oraz roszczeń medycznych/farmaceutycznych dotyczących wszelkich systemowych metod leczenia) [56].



Rysunek 4. Wydatki na opiekę zdrowotną ze wszystkich przyczyn i związane z rakiem dróg żółciowych – wydatki miesięczne w przeliczeniu na pacjenta. Koszty zostały oszacowane w dolarach amerykańskich w 2019 r. przy użyciu Medical Care Component of the Consumer Price Index [56].

Pacjenci i ich rodziny ponoszą koszty związane z zakupem leków czy wyrobów medycznych, ponadto w czasie choroby obniżeniu ulegają dochody, co powoduje zmniejszenie konsumpcji i obniżenie standardu życia. W przypadku osób aktywnych zawodowo, produktywność osób chorych w pracy jest często obniżona, ze względu na zmęczenie, stres wywołany chorobą, złe samopoczucie, bądź wynika z konieczności przebywania na zwolnieniu lekarskim. W przypadku stwierdzenia niezdolności do pracy osoby chore przechodzą na rentę i otrzymują świadczenie społeczne; przedwczesny zgon również prowadzi do utraty produktywności. Chociaż rak dróg żółciowych jest zwykle diagnozowany u osób starszych, nowotwór nieoperacyjny powoduje utratę produktywności wśród młodszych pacjentów w wieku produkcyjnym, ponieważ pacjenci częściej przebywają na zwolnieniu lekarskim lub są na długoterminowych zwolnieniach z pracy z powodu niepełnosprawności. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w dużej grupie pacjentów oceniono wpływ raka dróg żółciowych na codzienne życie wśród 707 pacjentów, w większości w wieku poniżej 55 lat i z nieresekcyjnym nowotworem. Tylko 13% pacjentów było aktualnie zatrudnionych, z czego 61% (n=492) i 28% (n=200) zgłosiło, że diagnoza miała, odpowiednio, pewien lub znaczący wpływ na status zawodowy [60]. Ponadto analiza danych z International Business Machines MarketScan Commercial and Health and Productivity Management [61] dla 1 065 pacjentów z rakiem dróg żółciowych wykazała znaczne obniżenie wydajności pracy i utratę produktywności (mierzoną jako dni nieobecności w pracy). Średni wiek pacjentów wahał się od 51,9 do 53,0 lat, a wszyscy pacjenci objęci analizą kwalifikowali się do zatrudnienia na pełen etat. Dane zostały przedstawione w kategoriach kosztów związanych z chorobą i związanych z niepełnosprawnością ze wszystkich przyczyn (tj. dowolnej formy niepełnosprawności spowodowanej jakąkolwiek chorobą, infekcją lub stanem medycznym). Ogólnie rzecz biorąc, średnie miesięczne koszty pośrednie w przeliczeniu na pacjenta związane z nieobecnością w pracy wyniosły 1 098 USD w przypadku raka dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych i 794 USD w przypadku raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Badanie dodatkowo wykazało, że w przypadku 62,3% i 73,2% pacjentów z zewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych wykazano co najmniej jeden dzień nieobecności w pracy z powodu choroby podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 725 dni [61].

Podsumowując, rak dróg żółciowych generuje znaczne obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne. Nieresekcyjny rak dróg żółciowych wiąże się z dużym obciążeniem finansowym z powodu kosztów opieki szpitalnej i leczenia progresji, a koszty rosną wraz z koniecznością wdrożenia kolejnych linii leczenia. W związku z tym istnieje pilna i niezaspokojona potrzeba wdrożenia skutecznej opcji leczenia.

2.7. METODY LECZENIA PIERWSZEJ LINII RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Postępowanie w leczeniu raka dróg żółciowych zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu oraz możliwości jego resekcji [3], [6], [8], [11].

Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono ogólne zasady odnoszące się do leczenia I linii raka dróg żółciowych.

Leczenie raka dróg żółciowych opiera się na:

- leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), które daje szansę na długi czas przeżycia, jednak opcja ta jest możliwa do zastosowania u pacjentów, u których choroba została rozpoznana na wczesnym etapie rozwoju i wykazuje niewielkie zaawansowanie. W przypadku raka wewnątrzwątrobowego resekcja obejmuje wątrobę z dużym marginesem zdrowej tkanki (hemihepatektomia), z kolei w przypadku raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych zakres resekcji jest determinowany położeniem guza względem wnęki wątroby i głowy trzustki;
- radioterapii i chemioterapii mimo, że nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia chorych w wyniku zastosowania terapii uzupełniającej; w przypadku chemioterapii dotychczasowym standardem terapeutycznym w przypadku chorych z nowotworem nieresekcyjnym lub przerzutowym w ramach I linii leczenia jest zastosowanie terapii skojarzonej **gemcytabiną i cisplatyną**; do innych opcji leczenia należą: fluorouracyl z kombinacjami z metotreksatem, folianem wapnia, cisplatyną, mitomycyną czy też leczenie skojarzone z gemcytabiną i oksaliplatyną;
- **od czasu rejestracji durwalumabu doszło do zmiany zalecanej farmakoterapii w wytycznych klinicznych, i aktualnie stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest uznawane za nowy standard terapeutyczny;**
- leczeniu paliatywnym, które poprawia jakość życia chorego i łagodzi objawy, np. poprzez drenaż dróg żółciowych z wprowadzeniem protezy metodą endoskopową (ECPW), drenaż przezskórny lub drenaż operacyjny, leki przeciwbólowe, ablacja guza z użyciem mikrofal lub innego nośnika energii [3], [6], [8], [20].

Leczenie raka pęcherzyka żółciowego, podobnie jak w przypadku raka dróg żółciowych opiera się na:

- leczeniu chirurgicznym (metoda z wyboru), którego intencją jest wyleczenie. Zabieg radykalny jest możliwy tylko we wczesnej fazie choroby. W przypadku ograniczonego nacieku wątroby możliwe jest wykonanie częściowej resekcji wątroby i węzłów chłonnych. Naciekanie otaczających tkanek i węzłów chłonnych, jeżeli jest to możliwe, wymaga pankreatoduodenektomii lub resekcji wielonarządowej;
- leczeniu paliatywnym poprzez drenaż dróg żółciowych metodą endoskopową z założeniem protezy;

- chemioterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka pęcherzyka żółciowego oraz raka dróg żółciowych - **do momentu rejestracji durwalumabu za standard postępowania uznawano chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatynę [3], [6], [8], [11]. Po publikacji wyników klinicznych dotyczących stosowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu doszło do zmiany paradygmatu leczenia w wytycznych klinicznych i aktualnie stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest uznawane za nowy standard terapeutyczny [20].**

Tabela 5. Standardowy schemat chemioterapii obejmujący skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną u chorych leczonych w ramach I linii z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem pęcherzyka żółciowego lub rakiem dróg żółciowych [8].

Lek	Dawka	Częstość podawania
Gemcytabina	1000 mg/m ² dożylnie, dzień 1. i 8.	Co 21 dni
Cisplatyna	25 mg/m ² dożylnie, dzień 1. i 8.	

Leczenie raka okolicy głowy trzustki w przypadku niewielkich zmian może polegać na terapii endoskopowej (polipektomia, ampulektomia) albo wycięciu miejscowym przez dwunastnicę (duodenotomię). W pozostałych przypadkach leczenie opiera się na pankreatoduodenektomii. W sytuacjach nieresekcyjnego nowotworu prowadzi się leczenie paliatywne: endoskopowa papilomia i drenaż dróg żółciowych z zastosowaniem protezy albo drenażu przeszłonowego [6].

2.7.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I PO TERAPII

Po zabiegu resekcji guza konieczna jest systematyczna kontrola ambulatoryjna polegająca na okresowym (co 3-6 miesięcy) badaniu klinicznym, oznaczaniu markera nowotworowego (Ca-19.9) i badaniach USG, a w przypadku podejrzenia wznowy – innych badań obrazowych (tomografia komputerowa [CT] lub magnetyczny rezonans jądrowy czy pozytronowa tomografia emisyjna [PET]) [11].

Po zastosowaniu chemioterapii i wykonaniu badań obrazowych oraz stężenia markerów nowotworowych, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników leczenia zgodnie z kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.0 lub 1.1 [6], [40], które stanowią podstawę oceny odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych i zostały zaprezentowane w aneksie, w rozdziale 9.4.

2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 września 2023 roku [14], w Polsce we wskazaniu obejmującym nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) obecnie refundowane są substancje czynne wymienione w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (stan na sierpień 2023) [14].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Wskazania objęte refundacją (wg. kodu ICD-10)*
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C) (kategoria dostępności: bezpłatny)	kapecytabina	W ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	karboplatyna	ICD-10: C22, C23, C24
	cisplatyna	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	cyklofosamid	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	dakarbazyna	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	doksorubicyna	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	etopozyd	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	fluorouracyl	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	gemcytabina	ICD-10: C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	ifosfamid	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	irynotekan	ICD-10: C22, C22.1
	winkrystyna	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	winorelbina	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
temozolomid	ICD-10: C22.1 – u dzieci do 18 roku życia	
Leki stosowane w ramach listy A1 (kategoria dostępności: bezpłatny)	pegylowana liposomalna doksorubicyna	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

*uwzględniono wszystkie kody ICD-10 teoretycznie odpowiadające rozpatrywanemu wskazaniu.

Durwalumab jest aktualnie (marzec 2023) refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)”, w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach leczenia konsolidującego.

Durwalumab nie jest natomiast finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, tj. raku dróg żółciowych.

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce (najnowsze dostępne) i na świecie dotyczące leczenia raka dróg żółciowych (opublikowane po 2016 roku).

Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) odnoszących się do leczenia pierwszej i kolejnych linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (stan na sierpień 2023).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
<p>Polska</p> <p><i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</i></p>	<p>2015 [8]</p>	<p><u>Leczenie raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych</u> Podstawową metodą terapii jest leczenie chirurgiczne — u części chorych operowanych radykalnie jest możliwe wyleczenie. Chemioterapia i radioterapia mają znacznie mniejsze znaczenie.</p> <p>W przypadku pacjentów z nieoperacyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego oraz dróg żółciowych do niedawna zwykle stosowano schematy zawierające fluorouracyl lub gemcytabinę. Aktualnie za standard terapeutyczny u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej uznaje się chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatynę. U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii gemcytabiną lub skojarzenia gemcytabiny lub fluorouracylu. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana w momencie powstawania wytycznych.</p> <p>Nie określono wartości systemowego leczenia uzupełniającego u chorych po resekcjach radykalnych. Ze względu na wyniki analiz retrospektywnych, wskazujące na korzyści w odniesieniu do wskaźników przeżycia po zastosowaniu chemioradioterapii (zwykle monoterapia fluorouracylem), u chorych po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych można rozważyć wdrożenie takiego postępowania.</p> <p>Zalecany schemat (terapia skojarzona) – co 21 dni [8 cykli]: gemcytabina 1000 mg/m² dożylnie - dzień 1. i 8. + cisplatyna 25 mg/m² dożylnie - dzień 1. i 8.</p> <p><u>Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</u> Radykalne leczenie jest możliwe wyłącznie u chorych z nowotworem operacyjnym. Po niedoszczętnej resekcji należy rozważyć paliatywną chemioterapię fluorouracylem lub gemcytabiną. Ze względu na dużą częstość nawrotów miejscowych uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej radiochemioterapii (brak wysokiej jakości dowodów) – nie wskazano zalecanych schematów. Zasady prowadzenia paliatywnej chemioterapii dotyczące chorych w dobrym stanie sprawności i z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie, jak opisane powyżej: chemioterapia oparta o schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny podejmuje się próby chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną, monoterapii gemcytabiną lub fluorouracylem – brak dowodów na skuteczność takiego postępowania.</p> <p><u>Rak brodawki Vatera</u> W leczeniu raka brodawki Vatera wytyczne wskazują doszczętną resekcję jako postępowanie radykalne. Chemioterapię uzupełniającą gemcytabiną lub fluorouracylem stosuje się w celu wydłużenia czasu przeżycia – zalecane jest leczenie gemcytabiną. Na podstawie analiz retrospektywnych można stwierdzić, że u chorych z czynnikami złego rokowania (m.in. niedoszczętna resekcja, zajęcie węzłów chłonnych) radioterapia (napromienianie łoża guza oraz regionalnych węzłów chłonnych) w skojarzeniu z fluorouracylem wydaje się poprawiać kontrolę miejscową i przeżycia odległe. W przypadku leczenia paliatywnego u chorych w dobrym stanie sprawności należy rozważyć skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną.</p> <p><u>Leczenie w przypadku nawrotów raka dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego</u> Nie ustalono powszechnie przyjętych schematów obserwacji po radykalnym leczeniu chorych na raka pęcherzyka żółciowego lub raka dróg żółciowych. W przypadku nawrotów należy rozważyć paliatywną chemioterapię. Siła rekomendacji: nie podano siły zaleceń</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
<p>Hiszpania</p> <p><i>Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM)</i></p>	<p>2021 [9]</p>	<p><u>Wytyczne <i>Sociedad Espanola de Oncologia Medica</i> zostały przedstawione dla raka trzustki i raka dróg żółciowych. Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wytyczne jedynie dla raka dróg żółciowych.</u></p> <p style="text-align: center;">ZALECENIA</p> <p style="text-align: center;">- zlokalizowana choroba:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Po wyleczalnej resekcji raka dróg żółciowych wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leczenie uzupełniające kapecytabiną przez 6 miesięcy (I, B). 2. Chemoradioterapię można rozważyć w przypadku raka dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych lub raka pęcherzyka żółciowego z resekcją R1 lub raka dróg żółciowych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B); <ul style="list-style-type: none"> - choroba miejscowo zaawansowana: <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego raka dróg żółciowych leczeniem z wyboru jest chemioterapia systemowa stosowana od początku leczenia (I, B). 2. Terapię lokoregionalną można rozważyć dopiero po początkowym okresie co najmniej 3–4 miesięcy chemioterapii ogólnoustrojowej (II, B). 3. Gemcytabina i cisplatina są leczeniem z wyboru jako terapia pierwszego rzutu u sprawnych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (I, A). 4. Oksaliplatyna może być alternatywą dla cisplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a u pacjentów słabych można rozważyć monoterapię gemcytabiną lub fluoropirymidynami (II, B). 5. mFOLFOX jest preferowanym schematem leczenia drugiej linii u sprawnych pacjentów z zaawansowaną postacią raka dróg żółciowych i bez ciężkiej neurotoksyczności resztkowej po wcześniejszej terapii (I, A). W tym przypadku fluoropirymidyny można stosować w monoterapii u pacjentów ze znaczną skumulowaną neurotoksycznością (III, C).
<p>Włochy</p> <p><i>Cholangiocarcinoma Working Group</i></p>	<p>2020 [10]</p>	<p style="text-align: center;">ZALECENIA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z nieresekcyjnym zaawansowanym rakiem dróg żółciowych i dobrym stanem sprawności (ECOG PS 0-1) zalecamy skojarzenie cisplatiną z gemcytabiną jako chemioterapię pierwszego rzutu (siła zalecenia: SILNA na korzyść; jakość dowodów: WYSOKA). 2. U pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych, ulegającym progresji po chemioterapii pierwszego rzutu gemcytabiną i pochodnymi platyny oraz w dobrym stanie sprawności (ECOG PS 0-1), sugerujemy rozważenie drugiej linii chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (siła zalecenia: SŁABY na korzyść; jakość dowodów: NISKA).
<p>Europa</p> <p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i></p>	<p>2022 [15]</p>	<p>U chorych z rakiem przewodów żółciowych lub woreczka żółciowego po resekcji należy rozważyć adjuwantową chemioterapię z kapecytabiną [II, A]. U wybranych chorych można rozważyć radioterapię po zakończeniu leczenia uzupełniającego kapecytabiną (resekcja R1) [poziom dowodów naukowych III, kategoria rekomendacji: C].</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka przewodów żółciowych</u></p> <p>Chemioterapia jest obecnym standardem leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka przewodów żółciowych; zastosowanie cisplatyny z gemcytabiną wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią gemcytabiną.</p> <p>Cisplatinę można zastąpić oksaliplatyną, gdy istnieją obawy dotyczące czynności nerek, a monoterapia gemcytabiną może być preferowana u pacjentów ze stanem sprawności równym 2 lub innymi czynnikami osłabienia. Cisplatina-gemcytabina może być rozważona u pacjentów z umiarkowanie podwyższonym poziomem bilirubiny z powodu choroby wewnątrztrzonczyniowej pomimo optymalnego stentowania. Badanie TOPAZ-1 wykazało poprawę OS, wskaźnika odpowiedzi i czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) po dodaniu durwalumabu do cisplatyny i gemcytabiny.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
		<p style="text-align: center;">Stosowanie cisplatyny-gemcytabiny-durwalumabu powinno zatem być rozważane jako opcja preferowana w leczeniu raka przewodów żółciowych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Podsumowując – w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka przewodów żółciowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach leczenia I linii standardem terapeutycznym jest stosowanie cisplatyny+gemcytabiny u pacjentów ze stanem sprawności PS 0-1 [poziom dowodów naukowych: I, kategoria rekomendacji: A]. • Połączenie cisplatyny, gemcytabiny i durwalumabu należy rozważyć w pierwszej linii leczenia raka przewodów żółciowych [poziom dowodów naukowych: I, kategoria rekomendacji: A; ESMO- Skala korzyści klinicznej (MCBS) v1.1 punktacja: 4]; • Oksaliplatyna stanowi alternatywę dla cisplatyny w przypadku zaburzeń funkcji nerek [II, B]. Monoterapia gemcytabiną może być stosowana u pacjentów ze stanem sprawności 2 [poziom dowodów naukowych: IV, kategoria rekomendacji: B]. <p style="text-align: center;"><u>Druga i kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX to standardowa chemioterapia stosowana w drugiej linii leczenia po cisplatynie+gemcytabinie [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 1; brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych]. • Iwosydenib jest zalecany w leczeniu pacjentów z mutacjami CCA i IDH1, u których doszło do progresji po ≥ 1. wcześniejszej linii leczenia systemowego [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 2; Wynik ESCAT: I-A; Zatwierdzony przez FDA, nie zatwierdzony przez EMA]. • Inhibitory FGFR są zalecane w leczeniu pacjentów z fuzjami FGFR2, u których nastąpiła progresja po ≥ 1. wcześniejszej linii leczenia systemowego [III, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; Wynik ESCAT: I-B]. • Pembrolizumab jest zalecany u pacjentów z MSI-H/dMMR, u których nastąpiła progresja lub nietolerancja wcześniejszego leczenia [III, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; Wynik ESCAT: I-C]. • Dabrafenib-trametynib jest zalecany w leczeniu pacjentów z mutacjami BRAF V600E, u których doszło do progresji po ≥ 1. wcześniejszej linii leczenia systemowego [III, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; Wynik ESCAT: I-B; Zatwierdzony przez FDA, nie zatwierdzony przez EMA]. • U pacjentów z mutacjami BRCA1/2 lub PALB2 reagujących na terapię związkami platyny można rozważyć leczenie inhibitorami PARP [V, B; Wynik ESCAT: III-A]. • Inhibitory NTRK są zalecane u pacjentów z fuzjami NTRK, u których nastąpiła progresja lub nietolerancja wcześniejszego leczenia [III, A; Wynik ESCAT: I-C]. • Terapie ukierunkowane na HER2 można rozważyć u pacjentów z odpowiednimi mutacjami genetycznymi, u których doszło do progresji lub którzy nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A; Wynik ESCAT: I-C]. <p style="text-align: center;"><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I - dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II - małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
		<p>B - silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p>Klasyfikacja ESMO-MCBS podkreśla te terapie, które znacznie poprawiają czas przeżycia i/lub jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową i ma na celu odróżnienie ich od badań wykazujących bardziej ograniczone, a czasem nawet marginalne korzyści.</p> <p>ESCAT (ang. <i>ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets</i>) - wyniki odnoszą się tylko do zmian genomowych. Wyniki te zostały określone przez autorów wytycznych i zatwierdzone przez grupę roboczą ESMO ds. badań translacyjnych i medycyny precyzyjnej.</p>
<p>Europa <i>European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)</i></p>	<p>2022 [16]</p>	<p><u>W dokumencie <i>European Network for the Study of Cholangiocarcinoma</i> przeprowadzono przegląd aktualnej praktyki zespołów multidyscyplinarnych (ang. <i>Multidisciplinary Team, MDT</i>) i przygotowano minimalne zalecenia dotyczące sposobu tworzenia wytycznych dla zespołów multidyscyplinarnych w postępowaniu z rakiem dróg żółciowych.</u></p> <p>Opracowano ankietę internetową w celu zdefiniowania aktualnej praktyki zespołów multidyscyplinarnych w postępowaniu z pacjentami cierpiącymi na raka dróg żółciowych oraz zidentyfikowania możliwych obszarów wymagających poprawy, zapewniając minimalne standardy praktyki dla idealnego zespołu multidyscyplinarnego. Zespół multidyscyplinarny (ang. <i>Multidisciplinary Team, MDT</i>) definiuje się jako grupę specjalistów różnych specjalności, którzy regularnie spotykają się w celu omówienia diagnozy pacjenta i planu leczenia.</p> <p>ZALECENIA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Koordynator zespołu multidyscyplinarnego:</u> dla dobrze funkcjonującego zespołu multidyscyplinarnego obecność koordynatora powinna być obowiązkowa. <u>Częstotliwość spotkań:</u> członkowie zespołu multidyscyplinarnego powinni spotykać się co tydzień. W przypadku pogorszenia się żółtaczką obturacyjną lub pilnej hospitalizacji, należy rozważyć wielodyscyplinarną dyskusję ad hoc tego samego dnia w celu ustalenia stopnia zaawansowania czy określenia resekcyjności zmian. <u>Skierowanie:</u> pacjenci powinni być kierowani online do dyskusji z zespołem multidyscyplinarnym za pośrednictwem standardowej platformy lub poczty elektronicznej. <u>Kryteria dyskusji:</u> należy omówić każdego nowego pacjenta i każde nowe leczenie. <u>Informacje o pacjencie:</u> informacje należy przekazać przed rozmową, aby radiologowie mogli odpowiednio przygotować przypadek i zdjęcia. <u>Rodzaj zespołu multidyscyplinarnego:</u> stan i sposób leczenia pacjentów z rakiem dróg żółciowych powinien być omawiany w ramach zespołów multidyscyplinarnych poświęconych wyłącznie nowotworom wątroby.. <u>Wytyczne praktyki klinicznej:</u> przy podejmowaniu decyzji dotyczących diagnozy i leczenia należy kierować się wytycznymi. Preferowane jest korzystanie z wytycznych krajowych i zwiększenie świadomości na temat dostępnych lokalnie opcji leczenia. <u>Obowiązkowe aspekty do omówienia:</u> wspólna dyskusja na temat decyzji diagnostycznych i leczenia, preferencji pacjentów i potrzeb w zakresie opieki wspomagającej powinna być obowiązkowa. <u>Obowiązkowi specjaliści:</u> w dobrze funkcjonującym zespole multidyscyplinarnym obecność onkologa, klinicysty odpowiedzialnego za opiekę nad pacjentem, chirurga, radiologa diagnostycznego i interwencyjnego, hepatologa, patologa, endoskopisty i gastroenterologa powinna być obowiązkowa. <u>Pożądani specjaliści:</u> zalecana jest obecność lekarza paliatywnego, pielęgniarki i dietetyka, badacza podstawowego, psychologa i pracownika socjalnego.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
<p style="text-align: center;">Europa <i>European Association for the Study of the Liver (EASL) i International Liver Cancer Association (ILCA)</i></p>	<p>2023 [17]</p>	<p style="text-align: center;">Zalecenia:</p> <p>1. <u>Terapia neoadjuwantowa i uzupełniająca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - neoadjuwantowa chemioterapię ogólnoustrojową można rozważyć u pacjentów z chorobą technicznie wymagającą, ale resekcyjną, jeśli resekcja R1 jest prawdopodobna (LoE 4, słabe zalecenie, konsensus); - po wyleczalnej resekcji wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych należy zalecić 6-miesięczne leczenie doustną fluoropirymidyną (kapecytabiną lub S1) (LoE 2, mocne zalecenie, mocny konsensus). <p>2. <u>Leczenie choroby nieresekcyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nieoperacyjnym wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i dobrym stanem sprawności powinni być leczeni GemCis (jako chemioterapię pierwszego rzutu) z dodatkiem durwalumabu, jeśli jest to możliwe (LoE 1, mocne zalecenie, mocny konsensus); - u pacjentów z wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i upośledzonym stanem sprawności, monoterapia gemcytabiną lub terapia skojarzona z S1 może zapewnić porównywalną skuteczność przy mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych (LoE 2, słabe zalecenie, konsensus). <p>3. <u>Leczenie lokoregionalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - procedury przetętnicze (selektywna radioterapia wewnętrzna, chemoembolizacja i chemioterapia dotętnicza) są wykonalne i bezpieczne oraz mogą stanowić rozsądną alternatywę u wybranych pacjentów z nieresekcyjną chorobą (LoE 4, słabe zalecenie, konsensus); - u nieresekcyjnych lub nieoperacyjnych pacjentów z pojedynczym wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych <2 cm, ablację termiczną można uznać za dobrą alternatywę, ponieważ jest ona wykonalna i bezpieczna (LoE 4, słabe zalecenie, konsensus). <p>4. <u>Terapia celowana i immunoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - blokadę immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentów z wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji po chemioterapii pierwszego rzutu, należy rozważyć jako opcję terapeutyczną (LoE 4, mocne zalecenie, mocny konsensus); - inhibitory FGFR należy zalecać pacjentom z fuzją wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych i FGFR2 lub innymi rearanżacjami po progresji w wyniku standardowej chemioterapii pierwszego rzutu (LoE 2, mocne zalecenie, mocny konsensus); - pacjenci z iCCA w dobrym stanie sprawności, którzy uzyskali progresję w wyniku terapii pierwszego rzutu, powinni być leczeni: chemioterapią FOLFOX lub iwosidenibem w przypadku osób z mutacjami IDH1, inhibitorami FGFR w przypadku fuzji lub rearanżacji FGFR2 oraz blokadą immunologicznego punktu kontrolnego u osób z dMMR/MSI- H, którzy nie otrzymywali durwalumabu w pierwszej linii (LoE 2, silne zalecenie, konsensus). <p style="text-align: center;"><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1: przeglądy systematyczne (z homogenicznością) randomizowanych, kontrolowanych badań. 2: randomizowane badania kontrolowane lub badania obserwacyjne o dramatycznych efektach; przeglądy systematyczne badań o niższej jakości (nierandomizowanych, retrospektywnych). 3: przeglądy systematyczne badań o niższej jakości (nierandomizowanych, retrospektywnych). 4: badania serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane historycznie (przeгляд systematyczny jest na ogół lepszy niż badanie indywidualne).</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
		<p>5: opinia eksperta (rozumowanie oparte na mechanizmach).</p> <p>Stopnie zaleceń: Mocny (powinien, jest zalecany lub nie powinien, nie jest zalecany). Słaby lub otwarty (sugeruje się, że może lub nie jest to sugerowane).</p>
<p>Stany Zjednoczone <i>National Cancer Institute (NCI)</i></p>	<p>2022 [18]</p>	<p><u>Leczenie nieresekcyjnego raka dróg żółciowych (w tym przerzutowego lub nawrotowego)</u></p> <p>Do opcji leczenia należą: terapia paliatywna, chemioterapia, immunoterapia i terapie celowana.</p> <p>W przypadku pacjentów z odpowiednim stanem sprawności i przy zachowanej funkcji narządów można zastosować następujące schematy chemioterapii systemowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę i cisplatinę [poziom dowodów: A1], która jest standardowym postępowaniem terapeutycznym; <ul style="list-style-type: none"> • kapecytabinę i oksaliplatinę (XELOX) [poziom dowodów B1]; <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę i oksaliplatinę (GEMOX); • gemcytabinę i kapecytabinę. <p>Wyniki badania TOPAZ-1 wskazują, że zastosowanie durwalumabu może stanowić nowy standard terapeutyczny w leczeniu I linii, w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną [poziom dowodów: A1]</p> <p>Wszyscy pacjenci z chorobą nieresekcyjną, z przerzutami lub nawrotem, którzy nie otrzymali jeszcze inhibitorów punktów kontrolnych, powinni mieć wykonane badania molekularne w celu wykrycia niedoboru naprawy niedopasowanych zasad (dMMR) lub guzów o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H). Ekstrapolując z podgrupy pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego i wątrobowo-trzustkowo-żółciowymi w badaniach I-PREDICT (NCT02534675) i KEYNOTE-158 (NCT02628067) pacjentów z guzami dMMR lub MSI-H można rozważyć leczenie pembrolizumabem [Poziom dowodów C3]</p> <p>W przypadku pacjentów ze specyficznymi mutacjami należy rozważyć badania kliniczne terapii eksperymentalnych.</p> <p>Poziom dowodów: A1 – Randomizowane badania kliniczne (podwójnie zaślepienie lub nie) oceniające przeżycie całkowite, całkowite przeżycie od określonego czasu, śmiertelność całkowitą lub śmiertelność z określonej przyczyny. B1 - Randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepienie lub nie) z oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby. C3 - seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania do których nie włączano kolejno pacjentów, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi na leczenie guza lub pomiar jakości życia, który nie osiąga poziomu wiarygodności opisanego w A3.</p>
<p>Stany Zjednoczone <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i></p>	<p>2019 [19]</p>	<p>Na stronie ASCO zidentyfikowane najnowsze wytyczne dotyczyły leczenia resekcyjnego raka dróg żółciowych</p> <p>Na podstawie danych pochodzących z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy, pacjentom z resekcyjnym rakiem dróg żółciowych należy zaproponować uzupełniającą chemioterapię kapecytabiną przez okres 6 miesięcy. Dawkowanie kapecytabiny opisano w przytoczonym badaniu, przy czym należy zauważyć, że dawka kapecytabiny może być również określana przez praktyki instytucjonalne i regionalne. Chorym z</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
<p>Stany Zjednoczone</p> <p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i></p>	<p>2022/2023 [20], [21]</p>	<p>rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych lub rakiem pęcherzyka żółciowego z dodatnim mikroskopowo marginesem resekcji chirurgicznej (resekcja R1) można zaproponować chemioradioterapię. Zaleca się wspólne podejmowanie decyzji, biorąc pod uwagę ryzyko działań niepożądanych/szkód i potencjalne korzyści związane z radioterapią u pacjentów z zewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych lub rakiem pęcherzyka żółciowego.</p> <p><u>Wytyczne z 2023 roku dotyczą aktualizacji wytycznych przedstawionych w 2022 roku.</u></p> <p><u>Wytyczne podzielono w zależności od stadium nowotworu oraz celu leczenia.</u> W przypadku nowotworów nieresekcyjnych oraz w stadium przerzutowym opcje terapeutyczne stanowią (wybór może zależeć od stopnia rozległości lub lokalizacji choroby):</p> <p>Leczenie I linii nieresekcyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych:</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <p>- durwalumab + gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1) - jest również zalecaną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby >6 miesięcy po operacji mającej na celu wyleczenie i >6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego.</p> <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + cispatyna (kategoria 1); <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX; • kapecytabina + oksalipatyna; • gemcytabina + paklitaksel w kompleksie z albuminami; <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + kapecytabina; • gemcytabina + oksaliplatyna; • gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel w kompleksie z albuminami (kategoria 2B); <ul style="list-style-type: none"> • monoterapie: 5-fluorouracyl, kapecytabina, gemcytabina. <p><u>Opcje do stosowania w specyficznych okolicznościach – terapia celowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku nowotworów z obecnością fuzji genu NTRK: entrektyninib, lerotrecynib; • w przypadku nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H/dMMR): pembrolizumab; <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku guzów TMB-H: niwolumab + ipilimumab (kategoria 2B); • w przypadku nowotworów z obecnością fuzji genu RETL – prelsetynib, seplecratynib. <p>W przypadku kolejnej linii leczenia:</p> <p><u>Preferowany schemat:</u></p> <p>- FOLFOX.</p> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI (kategoria 2B); • regorafenib (kategoria 2B); <p>liposomalny irinotekan+fulorouracyl+leukoworyna (kategoria 2B).</p> <p><u>Opcje do stosowania w specyficznych okolicznościach:</u></p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
		<ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana, jak wyżej; • niwolumab (kategoria 2B); • lenwatynib + pembrolizumab (kategoria 2B). <p>Siła rekomendacji: Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, o ile nie określono inaczej. Kategoria 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody Kategoria 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A - opierając się na dowodach niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>Kanada <i>Alberta Health Services (AHS)</i></p>	<p>2023 [22]</p>	<p><u>Wytyczne Alberta Health Services dla gruczolakoraka pęcherzyka żółciowego i raka dróg żółciowych zostały podzielone ze względu na stadium nowotworu i przedstawione oddzielnie dla choroby zlokalizowanej i potencjalnie resekcyjnej oraz dla choroby nieoperacyjnej lub z przerzutami. Ze względu na cel niniejszej analizy, przedstawiono jedynie wytyczne odnoszące się do choroby nieoperacyjnej lub z przerzutami.</u></p> <p style="text-align: center;">Choroba nieoperacyjna lub z przerzutami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować elementy leczenia paliatywnego w celu utrzymania i/lub poprawy jakości życia. Gdy resekcja zostanie uznana za niemożliwą, należy usunąć niedrożność dróg żółciowych (jeśli to możliwe) poprzez umieszczenie stentu za pomocą endoskopowego cholangiopankreatogramu wstecznego (ang. <i>Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatogram, ERCP</i>) lub przeskorną cholangiografię przezwątrobową (ang. <i>Percutaneous Transhepatic Cholangiography, PTC</i>). W pewnych okolicznościach można rozważyć radioterapię lub operację paliatywną. Należy rozważyć wczesne skierowanie do leczenia paliatywnego w celu leczenia objawów. • Pacjenci z gruczolakorakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem dróg żółciowych i złożonym rakiem dróg żółciowych wątrobowokomórkowych są leczeni podobnie, chociaż rokowanie może się różnić w zależności od podtypu nowotworu. <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powinni mieć odpowiedni drenaż dróg żółciowych, akceptowalną czynność wątroby i nerek oraz dobry stan sprawności. • Leczenie preferowane: durwalumab z gemcytabiną i cisplatiną przez maksymalnie osiem cykli, a następnie monoterapia durwalumabem [poziom wiarygodności I, stopień zalecenia A]. <p>W badaniu III fazy o akronimie TOPAZ-1, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej gemcytabinę i cisplatinę + durwalumab lub placebo. Pacjenci mieli status ECOG 0-1 i nawrót choroby po ponad 6. miesiącach od zabiegu chirurgicznego lub ostatniej dawki terapii uzupełniającej. Współczynnik ryzyka zgonu w grupie otrzymującej durwalumab wyniósł 0,80 (95% CI: 0,66; 0,97, p=0,021). Współczynnik ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wyniósł 0,75 (95% CI: 0,63; 0,89, p=0,001). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 wyniosła odpowiednio 75,7% i 77,8% w przypadku durwalumabu i placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie alternatywne: gemcytabina i cisplatina [poziom wiarygodności I]. <p>W badaniu ABC-02 podanie do ośmiu 21-dniowych cykli cisplatinę w dawce 25 mg/m² dożylnie i gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² dożylnie w pierwszym i ósmym dniu wydłuża czas przeżycia bez progresji z 6,5 miesiąca do 8,4 miesiąca (HR=0,72, 95% CI: 0,57; 0,90, p=0,003) i przeżycie całkowite od 8,3 miesiąca do 11,7 miesiąca (HR=0,70, 95% CI: 0,54; 0,89, p=0,002) w porównaniu z samą gemcytabiną.</p> <p>FOLFOX jest także zalecanym leczeniem drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Brytyjskie badanie ABC-06 wykazało niewielką przewagę w zakresie przeżycia całkowitego (główny punkt końcowy) przy stosowaniu 5-fluorouracylu-leukoworyny-</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych
		<p>oksaliplatyny (FOLFOX) w porównaniu z aktywną kontrolą objawów. Mediana przeżycia wyniosła 6,2 miesiąca w grupie otrzymującej FOLFOX w porównaniu z 5,3 miesiąca w przypadku samego leczenia wspomagającego (HR=0,69, 95% CI: 0,50; 0,97; p=0,031). FOLFOX [dowody poziomu I, siła zalecenia A] lub pojedynczą fluoropirymidynę [dowody poziomu II, siła zalecenia A] można uznać za leczenie drugiego rzutu po leczeniu cisplatiną–gemcytabiną w ramach leczenia pierwszego rzutu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemigatynib jest zalecanym leczeniem drugiego rzutu u pacjentów z fuzją FGFR2 lub inną rearanzacją [poziom wiarygodności III]. <p>Ocenę FGFR2 zazwyczaj przeprowadza się podczas wstępnej biopsji. Jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II, FIGHT-202, wykazało wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na poziomie 35% (95% CI: 26,5; 45,4) wśród wcześniej leczonych pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia wystąpiły u 64% pacjentów (12% hipofosfatemia, 6% bóle stawów, 5% zapalenie jamy ustnej, 5% hiponatremia).</p> <p style="text-align: center;"><u>Poziomy dowodów</u></p> <p>I: Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją, pozbawionych heterogeniczności. II: Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, w których wykazano heterogeniczność. III: Prospektywne badania kohortowe. IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V: Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinia ekspertów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Siła zaleceń</u></p> <p>Odp.: Mocne dowody na skuteczność i znaczne korzyści kliniczne; zdecydowanie zalecane. B: Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane. C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty itp.); opcjonalny. D: Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; generalnie nie zalecane. E: Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; nigdy nie zalecane.</p>

FGFR (ang. *Fibroblast growth factor receptor*) – receptor czynnika wzrostu fibroblastów; ERCP – (ang. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatogram*) - endoskopowy cholangiopankreatogram wsteczny; PTC – (ang. *Percutaneous transhepatic cholangiography*) – przeskróna cholangiografia przezwątrobowa; MDT - (ang. *Multidisciplinary Team*) - zespół multidyscyplinarny.

Podsumowanie wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia pierwszej linii chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przed zarejestrowaniem durwalumabu, tj. polskie PTOK z 2015 roku [8], hiszpańskie SEOM z 2021 roku [9], włoskie z 2020 roku [10], europejskie ESMO [15] i EASL/ILCA [17] oraz amerykańskie NCI [18] i NCCN [20], [21] wskazywały, że standardem leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych była chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (co 21 dni [8 cykli]: gemcytabina 1000 mg/m² dożylnie - dzień 1. i 8. + cisplatyna 25 mg/m² dożylnie - dzień 1. i 8.). W określonych przypadkach (np. w przypadku chorych w niższym stanie sprawności czy z zaburzeniami funkcji niektórych narządów) wytyczne dopuszczały stosowanie alternatywnych schematów chemioterapii opartych na gemcytabinie w terapii skojarzonej (np. z oksaliplatyną – schemat GEMOX, kapecytabiną, fluorouracylem) lub monoterapii czy też stosowanie kapecytabiny i oksaliplatyny (XELOX). Najnowsze kanadyjskie wytyczne AHS [22] z 2023 roku wskazują, że leczeniem preferowanym u pacjentów z chorobą nieoperacyjną lub z przerzutami jest terapia durwalumabem z gemcytabiną i cisplatyną przez maksymalnie osiem cykli a następnie zaleca się stosowanie durwalumabu w monoterapii.

Aktualnie, wszystkie najnowsze wytyczne postępowania klinicznego, opublikowane po 2022 roku wskazują, że nowym standardem leczenia I linii w przypadku pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem, gemcytabiną i cisplatyną.

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Szacowana na podstawie danych z raportów [6], [23] oraz danych z Głównego Urzędu Statystycznego [24]¹ chorobowość raka dróg żółciowych w Polsce w 2018 roku (łącznie dla rozpoznań C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) wynosi 1,6 przypadków na 10 000 mieszkańców, co pretenduje tę jednostkę chorobową do **grona schorzeń rzadkich**. Należy zaznaczyć, że **rzadkie choroby mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych**.

Z uwagi na fakt, że widoczne objawy raka dróg żółciowych występują zazwyczaj w zaawansowanych stadiach, nowotwór ten jest rozpoznawany późno a większość **pacjentów w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego, co znacznie pogarsza rokowania, a odsetek 5-letnich przeżyć oscyluje w granicach 5-10%, w zależności od lokalizacji guza**.

¹ Z uwzględnieniem populacji polskiej w 2018 roku, bez względu na wiek.

Ponadto, nie wszyscy pacjenci po progresji choroby w czasie pierwszej linii leczenia są w stanie tolerować kolejne **terapię a dodatkowo wraz z kolejnymi liniami leczenia maleje potencjał na wydłużenie przeżycia całkowitego. Stąd niezwykle ważne jest udostępnienie farmakoterapii o najwyższej skuteczności już od pierwszej linii leczenia, aby zmaksymalizować korzyści dla pacjentów** [38], [39], [49].

W przypadku pacjentów z rakiem nieresekcyjnym czy przerzutowym szanse na długotrwałe przeżycie są niskie, a **ponadto od 10 lat nie pojawiły się nowe, skuteczne opcje terapeutyczne**, poza aktualnie stosowaną standardową chemioterapią opierającą się na gemcytabinie i cisplatinie. **Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba poszukiwania i wdrażania w tej grupie chorych wysoce skutecznych terapii, które pozwolą na wydłużenie wskaźników przeżycia, przy jednocześnie akceptowanej toksyczności i przy braku negatywnego wpływu farmakoterapii na jakość życia** [49].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatiną osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej) [1].

Pod względem mechanizmu działania **durwalumab** stanowi całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [2]; durwalumab nie jest aktualnie refundowany w leczeniu raka dróg żółciowych w Polsce.

Durwalumab w założeniu będzie stosowany w terapii skojarzonej z dwoma lekami refundowanymi w Polsce w katalogu chemioterapii, w leczeniu raka dróg żółciowych:

- **gemcytabiną** - antymetabolitem, który w organizmie ulega przekształceniu pod wpływem wewnątrzkomórkowych kinaz nukleozydowych do aktywnych fosforylowanych pochodnych: difosforanu i trifosforanu. Cytotoksyczne działanie gemcytabiny wynika z hamowania syntezy DNA przez 2 mechanizmy działania. Difosforan gemcytabiny hamuje aktywność reduktazy

rybonukleotydowej, będącej jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie wszystkich deoksynukleotydów, w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan gemcytabiny współzawodniczy z dCTP o wbudowywanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia). Procesy te prowadzą do zakończenia replikacji DNA i apoptozy. Gemcytabina jest lekiem fazowo specyficznym (działa w fazie G1/S); gemcytabina jest refundowana w Polsce w leczeniu raka dróg żółciowych w katalogu chemioterapii [29];

- **cisplatyną** – związkami alkilującym, który hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania; lek ten w mniejszym stopniu hamuje syntezę białek i RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie. Cisplatyna jest uważana za lek fazowo-niespecyficzny, tzn. prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego [30]; jest refundowana w Polsce w leczeniu raka dróg żółciowych w katalogu chemioterapii.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) jest aktualnie zarejestrowany przez Europejską Agencję do spraw Leków (EMA) i amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) we wskazaniach obejmujących leczenie niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc [2], [27]. Agencja FDA jako pierwsza już we wrześniu 2022 roku zarejestrowała rozpatrywane wskazanie dla durwalumabu, obejmujące leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych [27], [28]; w listopadzie 2022 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy EMA wydał pozytywną opinię dotyczącą zarejestrowania durwalumabu w analogicznym wskazaniu, na podstawie której wnioskowana interwencja została dopuszczona do obrotu przez Komisję Europejską na terenie Unii Europejskiej [26].

Zestawienie zarejestrowanych wskazań dla durwalumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Aktualnie zarejestrowane wskazania dla durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®) przez EMA i FDA.

Wskazania zarejestrowane przez EMA [2]	Wskazania zarejestrowane przez FDA [27]
Wskazania obejmujące leczenie raka płuc	
Durwalumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyn	Durwalumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium III, u których nie doszło do progresji choroby po jednoczesnej chemioterapii i radioterapii opartej na związkach platyny
Durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP)	Durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym (rozległym DRP)

Wskazania zarejestrowane przez EMA [2]	Wskazania zarejestrowane przez FDA [27]
Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)	
Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).	-
Wskazanie dotyczące leczenia raka dróg żółciowych	
<p>W listopadzie 2022 roku CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) wydał pozytywną opinię rekomendującą zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Imfinzi®.</p> <p>Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.</p>	Durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami

Dawkowanie durwalumabu i czas trwania terapii

Dawkowanie durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych wynosi 1 500 mg co 3 tygodnie (co 21 dni) w skojarzeniu z chemioterapią przez maksymalnie 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Leczenie prowadzi się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [27].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatiną TOPAZ-1 [2], [31]-[33] to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, którego celem była ocena efektów stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną względem placebo stosowanego z gemcytabiną i cisplatiną, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzonym histologicznie nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, w tym wewnątrzwątrobowym lub zewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i rakiem pęcherzyka żółciowego. Włączano pacjentów z wcześniej nieleczoną chorobą, która była nieoperacyjna lub z przerzutami podczas początkowej diagnozy, jak również tych, u których rozwinął się nawrót choroby ponad 6 miesięcy po operacji z zamiarem wyleczenia lub ponad 6 miesięcy po leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym).

Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup:

- grupy badanej (N=341), w której stosowano durwalumab (w dawce 1500 mg dożylnie) w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli), gemcytabinę (w dawce 100 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatinę (25 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli); po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie durwalumabu w monoterapii dawce 1 500 mg co 4 tygodnie, do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;

- grupy kontrolnej (N=344), w której stosowano placebo w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli), gemcytabinę (w dawce 100 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatynę (25 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli); po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie placebo co 4 tygodnie, do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [2], [31].

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena przeżycia całkowitego (OS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi i ocena profilu bezpieczeństwa [2], [31].

Poniżej omówiono wyniki kluczowych punktów końcowych

Przeżycie całkowite

W momencie pierwszej analizy danych (11 sierpnia 2021 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca (95% CI, 14,8 do 17,7) w grupie durwalumabu i 15,9 miesiąca (95% CI, 14,9 do 16,9) stosującej placebo [31]; w tym czasie 198 pacjentów (58,1%) w grupie durwalumabu i 226 pacjentów (65,7%) w grupie placebo zmarło [2], [31].

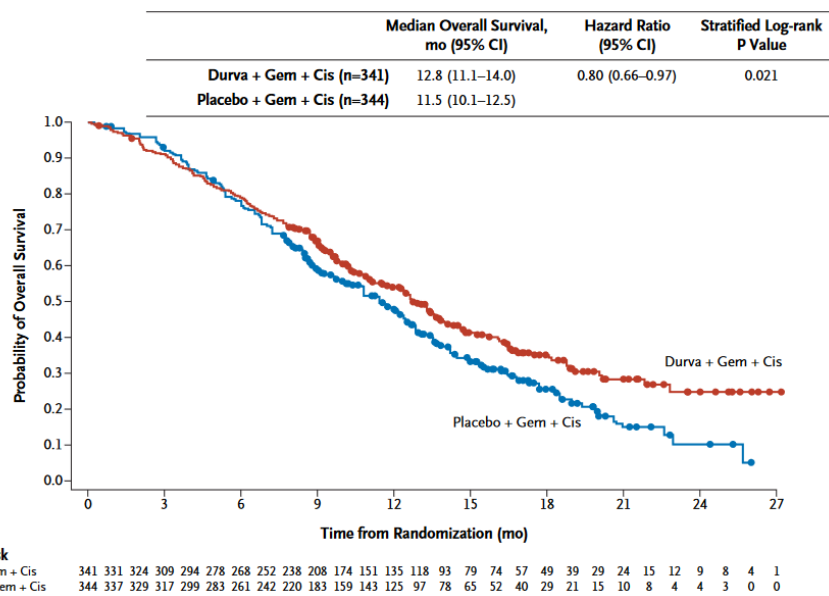
Kolejną analizę danych z zakresu przeżycia całkowitego przeprowadzono 25 lutego 2022 roku (dojrzałość danych: 76,9%); w tym czasie mediana okresu obserwacji wynosiła 23,4 (95% CI: 20,6; 25,2) miesiąca w grupie leczonej durwalumabem i 22,4 (95% CI: 21,4; 23,8) miesiąca w grupie stosującej placebo [32].

Tabela 9. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) [2], [31], [32].

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab	Grupa kontrolna – placebo	HR [95% CI]*	Wartość p*
Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)	11.08.2021	12,8 [11,1; 14,0]	11,5 [10,1; 12,5]	0,80 [0,66; 0,97]	=0,021
	25.02.2023	12,9 [11,6; 14,1]	11,3 [10,1; 12,5]	0,76 [0,64; 0,95]	<0,05

*wartości podane w referencji.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie leczonej durwalumabem w porównaniu z placebo zarówno podczas pierwszej analizy danych (HR= 0,80; p=0,021) jak i podczas kolejnej analizy danych (HR=0,76; p<0,05). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,9 miesiąca (95% CI: 11,6; 14,1) w grupie durwalumabu i 11,3 miesiąca (95% CI: 10,1; 12,5) w grupie otrzymującej placebo.



Rysunek 5. Przeżycie całkowite dla porównania durwalumab+gemcytabina+cisplatiną vs placebo+gemcytabina+cisplatiną, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych; analiza wyników badania TOPAZ-1, w momencie odcięcia zbierania danych 11 sierpnia 2021 roku [31].

Wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera pomiędzy grupą leczoną durwalumabem a placebo była widoczna od 6. miesiąca terapii (co odpowiada momentowi zakończenia stosowania gemcytabiny i cisplatin). Całkowity HR oszacowany do 6 miesiąca terapii wynosił 0,91 (95% CI: 0,66; 1,26), natomiast po 6 miesiącach HR został oszacowany na 0,74 (95% CI: 0,58; 0,94).

Wydłużenie przeżycia całkowitego w wyniku terapii durwalumabem było obserwowane w niemal wszystkich podgrupach pacjentów, w tym wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, lokalizację nowotworu, obecność przerzutów oraz ekspresję PDL-1.

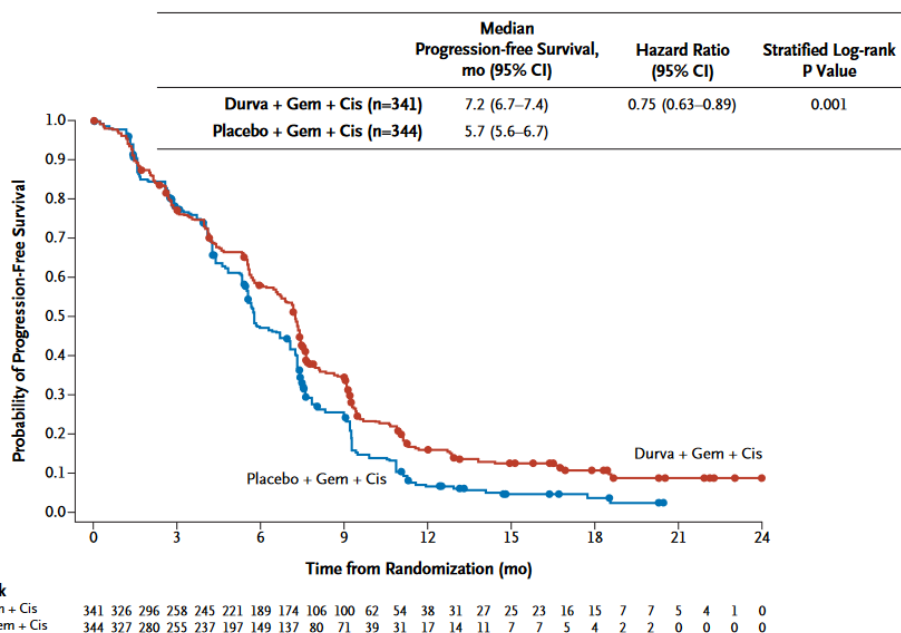
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) [2], [31].

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab	Grupa kontrolna – placebo	HR [95% CI]*	Wartość p*
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [95% CI]	11.08.2021	7,2 [6,7; 7,4]	5,7 [5,6; 6,7]	0,75 [0,63; 0,89]	=0,001

*wartości podane w referencji.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej durwalumabem w porównaniu z placebo (HR= 0,75; 95% CI: 0,63; 0,89; p=0,001). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 6,7; 7,4) w grupie durwalumabu i 5,7 miesiąca (95% CI: 5,6; 6,7) w grupie otrzymującej placebo.



Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs placebo+gemcytabina+cisplatyna, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych; analiza wyników badania TOPAZ-1, w momencie odcięcia zbierania danych 11 sierpnia 2021 roku [31].

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera pomiędzy grupą leczoną durwalumabem a placebo była widoczna od około 4. miesiąca terapii.

Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby.

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) [2], [31].

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab, N=341	Grupa kontrolna – placebo, N=343
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)	91 (26,7%)	64 (18,7%)
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	7 (2,1%)	2 (0,6%)

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab, N=341	Grupa kontrolna – placebo, N=343
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	84 (24,6%)	62 (18,1%)
Kontrola choroby, n (%)	291 (85,3%)	284 (82,6%)

Wykazano że stosowanie durwalumabu w porównaniu z placebo wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Jakość życia

Jakość życia w badaniu TOPAZ-2 oceniano w kwestionariuszu *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30, oraz 21-elementowej sekcji kwestionariusza dedykowanej schorzeniom dróg żółciowych - EORTC QLQ-BIL21. Oceniano także czas do istotnego pogorszenia stanu pacjenta [33]. Terapia durwalumabem była dobrze tolerowana przez pacjentów, bez istotnej różnicy w czasie do pogorszenia w porównaniu z placebo, dla zgłaszanych przez pacjentów objawów lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w skali EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BIL21 (HR= 0,87; 95% CI: 0,69; 1,12; p=0,279) [33].

Ogólny profil bezpieczeństwa

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi notowanymi w grupie leczonej durwalumabem były: niedokrwistość (48,2%), nudności (40,2%), zaparcia (32,0%) i neutropenia (31,7%) oraz niedokrwistość (44,7%), nudności (34,2%) i obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (31,0%) w grupie stosującej placebo.

Należy zaznaczyć, że badanie TOPAZ-1 będzie stanowiło podstawę analizy klinicznej. Co istotne, w badaniu tym wnioskowaną interwencję porównywano z opcją stanowiącą dotychczasowy standard terapeutyczny w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych, tj. z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie.

Podsumowując, zastosowanie durwalumabu (w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu do placebo (dodanego do gemcytabiny i cisplatyny) wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego a także przeżycia wolnego od progresji choroby. Obserwowane korzyści kliniczne z zastosowania durwalumabu w terapii skojarzonej uzyskano **przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia, a ogólny profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji** (ryzyko zdarzeń/działań niepożądanych, w tym ciężkich, 3-4 stopnia nasilenia czy prowadzących do przerwania terapii) **był porównywalny z placebo** (tj. stosowaniem samej gemcytabiny i cisplatyny). **Powyższe dowody kliniczne wskazują, że rozpatrywana interwencja ma wysoką wartość terapeutyczną i stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem dróg żółciowych.**

Wyniki badania TOPAZ-1 znajdują odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych europejskich (ESMO) i amerykańskich (NCCN, NCI) opublikowanych po 2022 roku, które wskazują, że **nowym standardem leczenia I linii w przypadku pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem, gemcytabiną i cisplatyną.**

Zatem refundacja durwalumabu we wnioskowanej populacji chorych pozwoli na dostęp do efektywnej farmakoterapii już od pierwszej linii leczenia oraz na leczenie zgodne z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – durwalumabu, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej), brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [63] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2021 roku [62], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla durwalumabu, stosowanego w ramach leczenia w pierwszej linii leczenia chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych

rozważono wszystkie substancje czynne, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, polskich i światowych.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [8], [15]-[19], standardem postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest stosowanie chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatinie, w przypadku pacjentów w odpowiednim stanie sprawności. Jeśli istnieją obawy dotyczące czynności nerek pacjenta, cisplatinę można zastąpić karboplatiną lub oksaliplatiną. U pacjentów w złym stanie ogólnym jako leczenie pierwszego rzutu można zastosować monoterapię gemcytabiną.

W Polsce aktualnie, poza substancjami ujętymi w katalogu chemioterapii (w tym gemcytabiną i cisplatiną), nie są refundowane inne opcje możliwe do zastosowanie w rozpatrywanym wskazaniu.

Przeszukano również stronę internetową AOTMiT w celu sprawdzenia, czy w ciągu ostatnich 5 lat oceniane były inne opcje terapeutyczne, którego mogłyby stanowić przyszłe potencjalne komparatory dla durwalumabu. Przedmiotem oceny AOTMiT były dotychczas trzy substancje czynne: oksaliplatyna [65], [66], [68], niwolumab [66] i pemigatynib [64]:

- oksaliplatyna otrzymała pozytywne opinie Rady Przejrzystości odnośnie stosowania we wskazaniach obejmujących leczenie raka dróg żółciowych (ICD-10: C22-24) [65], [66], [68]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oksaliplatyna może stanowić alternatywę dla cisplatiny w terapii skojarzonej z gemcytabiną, w przypadku pacjentów np. z zaburzeniami czynności nerek, **zatem jest to inna populacja niż rozpatrywana w przypadku durwalumabu a ponadto aktualnie nie jest refundowana w Polsce we wskazaniu obejmującym nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego;**
- niwolumab uzyskał pozytywną opinię dotyczącą stosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu obejmującym raka dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1 [66]. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w raporcie, rozpatrywana populacja dotyczyła chorych leczonych w I linii przy pomocy gemcytabiny z cisplatiną, a w II linii schematem XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna). Pacjenci byli również dwukrotnie poddani radioembolizacji zmian wtórnych i pierwotnych w płacie wątroby; **zatem jest to inna populacja niż rozpatrywana w przypadku durwalumabu.**
- w ramach Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych oceniany był również pemigatynib [64], **niemniej jednak w innej populacji niż rozpatrywana dla durwalumabu**, tj. u chorych jedynie z fuzją lub rearanżacją czynnika wzrostu fibroblastów 2, z progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego;

- kapecytabina otrzymała pozytywne opinie Rady Przejrzystości odnośnie kontynuacji refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23); zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych wnioskowaną populację dla durwalumabu stanowią osoby z rakiem nieresekcyjnym lub z nawrotem po resekcji, **zatem jest to inna populacja niż rozpatrywana w przypadku durwalumabu [86].**

Podsumowując, powyższe opcje nie będą stanowiły aktualnie komparatorów dla durwalumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Wnioskowaną interwencję stanowi zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu ze standardem terapeutycznym, tj. gemcytabiną i cisplatyną, zatem należy oczekiwać, że do terapii tej będą kwalifikowani jedynie pacjenci, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania gemcytabiny i cisplatyny. Zatem inne opcje terapeutyczne, tj. inne schematy chemioterapii będą stosowane w innej subpopulacji pacjentów (czyli osób nie mogących stosować gemcytabiny i/lub cisplatyny) i nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Gemcytabina stosowana w skojarzeniu z cisplatyną została uznana za standard terapeutyczny w leczeniu rozpatrywanego wskazania również w analizach dla oksalilplatyny [6], [23] a także podczas oceny prowadzonej przez kanadyjską agencję oceny technologii medycznych CADTH [77] oraz francuską agencję HAS [81].

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Imfinzi® (durwalumab, tabletki powlekane), podawanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną u osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej), wybrano stosowanie gemcytabiny+cisplatyny (tj. placebo stosowane wraz z gemcytabiną i cisplatyną). Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia u chorych z rakiem dróg żółciowych, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
 - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby;
 - ryzyko zgonu;
 - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
 - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);
 - ocena odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, stabilizacji choroby, progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnika kontroli choroby) i czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT)
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych [ogółem, ciężkich];
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 zgodnie z CTCAE;
 - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) **jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej.** Ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Dodatkowym problemem jest fakt, że wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [71].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obydwa te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [71], [72], [73]. Predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą

pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr jakim jest czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) nie wpływa schemat polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. *cross-over*), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. **Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków** przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [74] oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) [71].

Biorąc pod uwagę, że populację docelową stanowią pacjenci onkologiczni, w przypadku których celem jest redukcja rozmiarów guza i/lub stabilizacja choroby, uzyskanie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST jak również czas do kolejnej/kolejnych terapii przeciwnowotworowych będą również ważnymi punktami końcowymi.

Jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz z dolegliwościami związanymi z przebiegiem choroby. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W związku z powyższym, jakość życia chorych również stanowi ważny parametr oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii [74].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. DURWALUMAB W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej durwalumab (w terapii skojarzonej)

oraz komparatorów w leczeniu pierwszej linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

Tabela 12. Durwalumab oraz komparatorów w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia pierwszej linii chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (marzec 2023).

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
<p>Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]</p> <p>Interwencja wnioskowana</p>	<p><u>Durwalumab w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji [75]</u></p> <p>Przeprowadzone oceny durwalumabu dotyczyły jego zastosowania w innych wskazaniach tj. raku płuca.</p>	
<p>Gemcytabina (jedna ze składowych komparatora)</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną gemcytabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [76]</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną gemcytabinum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:</p> <p>1. Nowotwory złośliwe zakwalifikowane do poniżej wymienionych kodów ICD-10:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych), <ul style="list-style-type: none"> • C24.0 (zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe), • C24.1 (brodawka większa dwunastnicy Vetera), • C24.8 (zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych), • C24.9 (drogi żółciowe, nieokreślone). 	<p style="text-align: center;">-</p>
<p>Cisplatina (jedna ze składowych komparatora)</p>	<p>Nie zidentyfikowano Opiei Rady Przejrzystości czy Rekomendacji Prezesa AOTMiT</p>	

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Durwalumab jak dotychczas nie był poddany ocenie w rozpatrywanym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

Rada Przejrzystości w 2014 wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych gemcytabiny we wskazaniach pozarejestacyjnych, obejmujących leczenie nowotworu złośliwego dróg żółciowych [76].

6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (Imfinzi®,

durwalumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. W przypadku komparatora, tj. chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatinie odstąpiono od poszukiwania rekomendacji, ponieważ leki te są od wielu lat stosowane w licznych terapiach onkologicznych, w tym w rozpatrywany wskazaniu. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (sierpień 2023).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]	<p><u>Pozytywna [77]</u></p> <p>CADTH zaleca refundację produktu leczniczego Imfinzi® w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, jeśli spełnione są określone warunki</p> <p>Produkt Imfinzi® w skojarzeniu z gemcytabiną i chemioterapią opartą na związkach platyny powinien być objęty finansowaniem ze środków publicznych wyłącznie w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni. Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Imfinzi® powinni być w stosunkowo dobrym stanie zdrowia (tj. stan sprawności określony przez specjalistę). Imfinzi® powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest stosowany wraz z gemcytabiną i chemioterapią opartą na platynie, jeśli został przepisany przez specjalistów z doświadczeniem w leczeniu raka dróg żółciowych, a koszt Imfinzi® będzie niższy. Nie należy refundować leku Imfinzi® w leczeniu pacjentów z rakiem brodawki Vatera.</p>	Luty 2023
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]	<p><u>Ocena w toku [78]</u></p> <p>Rozpatrywane wskazanie dotyczy zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatinie w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub zaawansowanym rakiem dróg żółciowych</p>	Spodziewana data publikacji rekomendacji: październik 2023
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]	<p><u>Durwalumab w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji [79]</u></p> <p>Przeprowadzone oceny durwalumabu dotyczyły jego zastosowania w innych wskazaniach tj. raku płuca.</p>	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]	<p><u>Durwalumab w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji [80]</u></p> <p>Przeprowadzone oceny durwalumabu dotyczyły jego zastosowania w innych wskazaniach tj. raku płuca.</p>	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]	<p><u>Pozytywna rekomendacja [81]</u></p> <p>Udzielono zezwolenia na wczesny dostęp do terapii produktem leczniczym Imfinzi® (durwalumab) „w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie/cisplatinie w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych”.</p>	Wrzesień 2022

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Agencja podkreśliła innowacyjność leku pod względem skuteczności w stosunku do standardu leczenia pierwszej linii raka nieoperacyjnego lub przerzutowego przewodów żółciowych, na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego TOPAZ-1.	
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]	<u>Durwalumab w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji [82]</u> Przeprowadzone oceny durwalumabu dotyczyły jego zastosowania w innych wskazaniach tj. raku płuca.	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Durwalumab [w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną]	<u>Ocena w toku [88]</u> Rozpatrywane wskazanie dotyczy zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatinie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych.	-

Durwalumab [w tym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną] jak dotychczas (luty/marzec 2023) nie był poddany ocenie we wnioskowanej populacji przez SMC, AWMSG, czy PBAC - zidentyfikowane na stronach ww. agencji rekomendacje dotyczyły zastosowania tego leku innych wskazaniach, głównie w raku płuc. Aktualnie brytyjska agencja NICE [78] oraz agencja NCPE [88] prowadzi ocenę zastosowania rozpatrywanej interwencji, odpowiednio w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatinie, w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub zaawansowanym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Francuska agencja HAS zakończyła proces oceny durwalumabu i udzieliła we wrześniu 2022 roku zezwolenia na wczesny dostęp do terapii produktem leczniczym Imfinzi® (durwalumab) „w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie/cisplatinie w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych” [81]. Co istotne, agencja HAS **podkreśliła korzystne efekty terapeutyczne stosowania durwalumabu w terapii skojarzonej, które pretendują ten lek do miana innowacyjnej terapii, skuteczniejszej od aktualnego standardu terapeutycznego. Podobnie, pozytywną rekomendację finansową wydała kanadyjska agencja CADTH dla zastosowania leku Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatiną, w pierwszej linii leczenia pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni [77].**

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany Program lekowy „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
- [2] ChPL Imfinzi® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf
- [3] Gajewski P. red. Interna Szczeklika stan wiedzy na rok 2017. Medycyna Praktyczna Kraków 2017.
- [4] Komorowski L. Nowotwory złośliwe dróg żółciowych. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/88257,nowotwory-zlosliwe-drog-zolciowych>
- [5] <https://eurocholangionet.eu/wp-content/uploads/2022/02/CIS-GEM-Polish.pdf>
- [6] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf
- [7] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/>
- [8] PTOK Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. 2015 http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf
- [9] Gomez-Espana M, Montes AF, Garcia-Carbonero R i wsp. SEOM Clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). Clin Transl oncol, 2021 may;23(5):988-1000.
- [10] Cholangiocarcinoma Working Group. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma - Part II: Treatment. Dig Liver Dis. 2020 Dec;52(12):1430-1442.
- [11] Paluszkiwicz R. Postępowanie po rozpoznaniu raka pęcherzyka żółciowego w preparacie histopatologicznym. Chirurgia po dyplomie, 2016:4. <https://podyplomie.pl/chirurgia/22773,postepowanie-po-rozpoznaniu-raka-pecherzyka-zolciowego-w-preparacie-histopatologicznym>
- [12] Jastrzębski T. Rak pęcherzyka żółciowego. https://www.onkonet.pl/dp_npp_rpz.php
- [13] Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. Chin Clin Oncol 2018;7(5). <https://cco.amegroups.com/article/view/20321/pdf>
- [14] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r>
- [15] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J i wsp. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2022, 34(2); 127-140.
- [16] Casadio M, Cardinale V, Klumpen HJ i wsp. Setup of multidisciplinary team discussions for patients with cholangiocarcinoma: current practice and recommendations from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). ESMO Open Cancer Horizons, volume 7, Issue 1, 2022.
- [17] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. Clinical Practice Guidelines, Volume 79, Issue 1, p181-208, 2023.
- [18] NCI https://www.cancer.gov/types/liver/hp/bile-duct-treatment-pdq#_501
- [19] ASCO Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M i wsp. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2019;37:1015-1027. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.02178>
- [20] NCCN Hepatobiliary cancers. Version 5.2022 – styczeń 2023.
- [21] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Biliary Tract Cancers Version 2.2023 — May 10, 2023.
- [22] Alberta Health Services. Cholangiocarcinoma And Gallbladder Cancer. Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>
- [23] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/RPT/2020%2009%2002%20WOT%20Opdivo%20RDTL%20raport%20BIP.pdf

- [24] <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-roku,7,15.html>
- [25] Krajowy Rejestr Nowotworów <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
- [26] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
- [27] FDA Imfinzi® https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761069s035lbl.pdf
- [28] <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-imfinzi-durvalumab-adult-patients-locally-advanced-or>
- [29] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=348>
- [30] ChPL Cisplatin Kabi
- [31] Oh DY, Ruth He S, Qin S i wsp. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1 (8) DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
- [32] Oh DY, He AR, Qin S i wsp. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S565-S566. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/updated-overall-survival-os-from-the-phase-iii-topaz-1-study-of-durvalumab-d-or-placebo-pbo-plus-gemcitabine-and-cisplatin-gc-in-patients>
- [33] Burris HA, Okusaka T, Vogel A i wsp. Patient-reported outcomes for the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16).
- [34] Ćwik G, Krupski W, Prystupa A, Wallner G. Rak przewodów żółciowych – możliwości terapeutyczne i ocena zaawansowania nowotworu w badaniach obrazowych. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2013, 8 (3) <https://www.termedia.pl/Rak-przewodow-zolciowych-mozliwosci-terapeutyczne-i-ocena-zaawansowania-nowotworu-w-badaniach-obrazowych,41,21150,1,0.html>
- [35] Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A i wsp. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J. Hepatol.* 2022, 76, 1109–1121. <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2821%2902252-2>
- [36] Valle JW, Kelley RK, Nervi B i wsp. Biliary tract cancer. *The Lancet* 2021;397:428-444.
- [37] American Society of Clinical Oncology. Gallbladder Cancer: Statistics [https://www.cancer.net/cancer-types/gallbladder-cancer/statistics#:~:text=The%205%2Dyear%20survival%20rate%20for%20people%20with%20gallbladder%20cancer,spread%20\(called%20the%20stage\).](https://www.cancer.net/cancer-types/gallbladder-cancer/statistics#:~:text=The%205%2Dyear%20survival%20rate%20for%20people%20with%20gallbladder%20cancer,spread%20(called%20the%20stage).)
- [38] Bobiak S, Danese MD, Lubeck DP i wsp. Survival by line of therapy of older patients with advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:497-497. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.497
- [39] Rizzo A, Ricci AD, Tober N i wsp. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Anticancer Res* 2020;40:3013-3030
- [40] https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist_guideline.pdf
- [41] Hyung J, Kim B, Yoo C i wsp. Clinical Benefit of Maintenance Therapy for Advanced Biliary Tract Cancer Patients Showing No Progression after First-Line Gemcitabine Plus Cisplatin. *Cancer Res Treat* 2019;51:901-909.
- [42] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=187>
- [43] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=348>
- [44] Valle J, Wasan H, Palmer DH i wsp. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273-1281. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0908721>
- [45] Hunter LA, Soares HP. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers* 2021;13:5074.
- [46] Butt Z, Parikh ND, Beaumont JL i wsp. Development and validation of a symptom index for advanced hepatobiliary and pancreatic cancers: The National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy (NCCN-FACT) Hepatobiliary-Pancreatic Symptom Index (NFHSI). *Cancer* 2012;118:5997-6004.
- [47] Elberg Densø K, Hillingsø J, Marcussen AM i wsp. Health-related quality of life and anxiety and depression in patients diagnosed with cholangiocarcinoma: a prospective cohort study. *Acta Oncologica* 2017;56:198-204.
- [48] Steel JL, Geller DA, Robinson TL i wsp. Health-related quality of life as a prognostic factor in patients with advanced cancer. *Cancer* 2014;120:3717-21.

- [49] Tam V, Ramjeesingh R, Burkes R i wsp. Emerging Systemic Therapies in Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer: Review and Canadian Perspective. *Curr. Oncol.* 2022, 29.
- [50] Patel N, Lie X, Gwaltney C i wsp. Understanding Patient Experience in Biliary Tract Cancer: A Qualitative Patient Interview Study. *Oncology and Therapy* 2021;9:557-573.
- [51] American Society of Clinical Oncology. Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma): Coping with Treatment. <https://www.cancer.net/cancer-types/bile-duct-cancer-cholangiocarcinoma/coping-with-treatment>
- [52] Turati F, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Hepatoma Res* 2022;8:19. <https://hrjournal.net/article/view/4776>
- [53] Biliary Tract Cancers (BTCs) - Epidemiology Forecast - 2032. 2022 https://www.researchandmarkets.com/reports/5238591/biliary-tract-cancers-btcs-epidemiology?gclid=CjwKCAiA3pugBhAwEiwAWFzwdRmgoDgBSX6Iee11s0YGuvOc3Yqao9uTAdfwSzcXfDLGs1IWNVfFamxoChCwQAvD_BwE
- [54] Baria K, De Toni EN, Yu B i wsp. World-Wide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. *Gastro Hep Advances* 2022.
- [55] Portal Orphanet https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10951
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=23206&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gallbladder-and-extrahepatic-biliary-tract&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Adenocarcinoma-of-the-gallbladder-and-extrahepatic-biliary-tract&title=Adenocarcinoma%20of%20the%20gallbladder%20and%20extrahepatic%20biliary%20tract&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=23206&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gallbladder-and-extrahepatic-biliary-tract&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Adenocarcinoma-of-the-gallbladder-and-extrahepatic-biliary-tract&title=Adenocarcinoma%20of%20the%20gallbladder%20and%20extrahepatic%20biliary%20tract&search=Disease_Search_Simple)
- [56] Healey MJ, Seal B, Princic N i wsp. Real-World Analysis of Treatment Patterns, Healthcare Utilization, Costs, and Mortality Among People with Biliary Tract Cancers in the USA. *Advances in Therapy* 2022; 39, pages 5530–5545. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02342-8>
- [57] Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141> (marzec 2023)
- [58] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- [59] <https://www.gov.pl/attachment/b5f91f8f-cf1d-45ba-b3ea-2bead5cb6e2d> (marzec 2023)
- [60] Bibeau K, Bachini M, Lindley A i wsp. Exploring the diagnostic journey and life impact of patients with cholangiocarcinoma (CCA): Results from a large patient survey in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:277-277. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.277
- [61] Teschemaker A, Thiel E, Park J i wsp. Productivity loss outcomes and indirect costs among patients (Pts) with cholangiocarcinoma (CCA). *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:392-392. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.392
- [62] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (marzec 2023).
- [63] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (marzec 2023).
- [64] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Pemazyre_17_2022_BIP.pdf
- [65] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf
- [66] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6927-193-2020-zlc>

- [67] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_label_zacz.pdf
- [68] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_296_08112021_o_164_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf
- [69] <https://www.onclive.com/view/pembrolizumab-plus-standard-chemotherapy-improves-os-in-biliary-tract-cancer>
- [70] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
- [71] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
- [72] Lebwohl D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J.* 2009; 15(5): 386-394.
- [73] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
- [74] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. September 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf (marzec 2023).
- [75] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/>
- [76] AOTMiT gemcytabina
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/177/ORP/U_26_449_140721_opinia_220_gemcytabina_off_label_art_40.pdf
- [77] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GP1_KAS.pdf
- [78] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10920>
- [79] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>
- [80] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/>
- [81] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3372376/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-des-voies-biliaires
- [82] PBAC <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- [83] ChPL Cisplatinum Accord
- [84] ChPL Gencitabinum Accord
- [85] EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-15-17-march-2022_en.pdf
- [86] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_43_350_19102020_o_272_capecitabinum_off_label_cykl_zacz.pdf
- [87] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.1.2020_kapecytabina_off-label_cykl_201014.pdf
- [88] NCPE <https://www.ncpe.ie/durvalumab-imfinzi-2/>

8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia durwalumabem chorych na raka dróg żółciowych w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę nowego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [1].....	13
Tabela 2. Kody ICD-10 pod którymi klasyfikowane są nowotwory złośliwe [w tym raki] dróg żółciowych [7].	16
Tabela 3. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C24: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych i C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ roku życia na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2017-2020 [24].	23
Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 w latach 2014-2019 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [6].	24
Tabela 5. Standardowy schemat chemioterapii obejmujący skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną u chorych leczonych w ramach I linii z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem pęcherzyka żółciowego lub rakiem dróg żółciowych [8].	28
Tabela 6. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (stan na sierpień 2023) [14].....	29
Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) odnoszących się do leczenia pierwszej i kolejnych linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (stan na sierpień 2023).	31
Tabela 8. Aktualnie zarejestrowane wskazania dla durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®) przez EMA i FDA.	42
Tabela 9. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) [2], [30], [31].....	44
Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) [2], [30].	45
Tabela 11. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) [2], [30].	46
Tabela 12. Durwalumab oraz komparatorów w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia pierwszej linii chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (marzec 2023).....	53
Tabela 13. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (marzec 2023).	54
Tabela 14. Badania diagnostyczne i służące ocenie stopnia zaawansowania w przypadku raka dróg żółciowych [13].	65
Tabela 15. Definicje cech TNM w raku pęcherzyka żółciowego według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].	67
Tabela 16. Klasyfikacja zaawansowania raka pęcherzyka żółciowego według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].	67
Tabela 17. Definicje cech TNM w raku dróg żółciowych (część przywnekowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].	68
Tabela 18. Klasyfikacja zaawansowania raka dróg żółciowych (część przywnekowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].	68
Tabela 19. Definicje cech TNM w raku dróg żółciowych (część obwodowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].	68
Tabela 20. Klasyfikacja zaawansowania raka dróg żółciowych (część obwodowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].	69
Tabela 21. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1 i 1.1 (zmiany mierzalne) [6].	69
Tabela 22. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych RECIST 1.0 i 1.1 [6].	70
Tabela 23. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.0 i 1.1 [6].	70
Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi®.	71
Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord® i Gemcitabinum Accord®.	78

Spis rysunków

Rysunek 1. Raki dróg żółciowych w zależności od lokalizacji. Kolorem zielonym oznaczono drogi żółciowe. Opracowane na podstawie grafiki [5].....	15
Rysunek 2. Pięcioletnie wskaźniki przeżycia dla podtypów raka dróg żółciowych w USA, w zależności od stadium zaawansowania choroby [35], [36].....	18
Rysunek 3. Wskaźniki zapadalności na raka dróg żółciowych standaryzowane względem wieku (ASR). Oszacowane w opracowaniu Baria i wsp. 2022 [53]. ECC – rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych; ICC – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; GBC – rak woreczka żółciowego; AVC – rak brodawki Vatera.....	22
Rysunek 4. Wydatki na opiekę zdrowotną ze wszystkich przyczyn i związane z rakiem dróg żółciowych – wydatki miesięczne w przeliczeniu na pacjenta. Koszty zostały oszacowane w dolarach amerykańskich w 2019 r. przy użyciu Medical Care Component of the Consumer Price Index [55].....	25
Rysunek 5. Przeżycie całkowite dla porównania durwalumab+gemcytabina+cisplatylna vs placebo+gemcytabina+cisplatylna, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych; analiza wyników badania TOPAZ-1, w momencie odcięcia zbierania danych 11 sierpnia 2021 roku [30].	45
Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania durwalumab+gemcytabina+cisplatylna vs placebo+gemcytabina+cisplatylna, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych; analiza wyników badania TOPAZ-1, w momencie odcięcia zbierania danych 11 sierpnia 2021 roku [30].	46
Rysunek 7. Miejsca do których najczęściej występują przerzuty raka róg żółciowych, w podziale na lokalizację guza pierwotnego [29]. iCCA – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; dCCA – rak dystalnych dróg żółciowych, pCCA – okołownękowy rak dróg żółciowych.	64

9. ANEKS

9.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Uważa się, że przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego spowodowane kamicą prowadzi do powstania raka tego narządu. Wynika to z faktu, że rak pęcherzyka żółciowego w 70-90% przypadków współistnieje z kamicą pęcherzyka żółciowego, która 7-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania. Im większe złoże w pęcherzyku, tym ryzyko raka większe - w przypadku kamienia o średnicy 3 cm ryzyko rozwoju raka zwiększa się 10-krotnie [8], [11].

Do innych czynników predysponujących do wystąpienia raka pęcherzyka żółciowego należą:

- polipy (szczególnie o średnicy >10 mm)
- nosicielstwo *Salmonella typhi* i *S. paratyphi*;
- obecność *Helicobacter pylori* i *Helicobacter bilis* w żółci;
- nietypowe połączenie przewodu żółciowego wspólnego i przewodu Wirsunga;
- pęcherzyk tzw. porcelanowy czyli stan zejściowy procesu zapalnego ściany pęcherzyka (ryzyko wynoszące 15–60%);
- przewlekła przetoka pęcherzykowo-jelitowa (ryzyko 15% w ciągu 15 lat);
- zwapnienia ściany pęcherzyka (ryzyko wynoszące około 10%);
- włókniako-mięśniakowatość ściany pęcherzyka,
- *fibroxantogranuloma*,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz wrodzona torbielowatość dróg żółciowych;
- obciążenia genetyczne;
- płeć żeńska;
- wiek >65 roku życia;
- czynniki środowiskowe, takie jak praca w rafinerii ropy naftowej, papierni czy fabryce obuwia;
- otyłość uznawana za czynnik epidemiologiczny w odniesieniu do zaburzeń przemiany lipidowej i powstawania na tej drodze kamicy dróg żółciowych [8], [11], [12].

Podobnie, do czynników etiopatogenetycznych raka (zewnątrzwątrobowych) dróg żółciowych zalicza się:

- przewlekłe zapalenie dróg żółciowych;
- stany po zespoleniu przewodowo-jelitowym;
- zastój żółci;
- otyłość i nieprawidłowe połączenia dróg żółciowo-trzustkowych [8].

Rak dróg żółciowych występuje u około 5% chorych po zespoleniu przewodowo-jelitowym lub przewodowo-dwunastniczym oraz po endoskopowej sfinkterektomii. Największe (30% w ciągu całego

życia) ryzyko wystąpienia raka dróg żółciowych towarzyszy stwardniającemu zapaleniu dróg żółciowych [8].

9.2. OBJAWY ORAZ PRZEBIEG RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Najczęstszym objawem raka dróg żółciowych, występującym u około 90% chorych jest bezbólowa żółtaczka. Do innych objawów należą:

- zapalenie dróg żółciowych;
- obniżenie masy ciała;
- brak apetytu;
- hepatosplenomegalia;
- wodobrzusze.

Poza hiperbilirubinemią stwierdza się także podwyższone stężenia enzymów cholestatycznych, białka C-reaktywnego (CRP), CA 19-9 oraz leukocytozę [8].

Do głównych objawów raka pęcherzyka żółciowego należą:

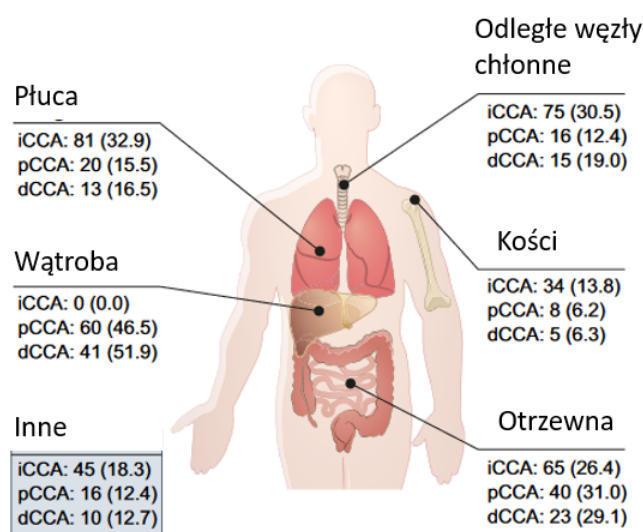
- ból (70%);
- obniżenie masy ciała (60%);
- wyczuwalny opór w prawym podżebrzu (40%);
- żółtaczka (40%);
- świąd skóry [6], [8].

Objawy kliniczne występujące we wczesnych postaciach raka pęcherzyka żółciowego najczęściej są związane z kamicą pęcherzykową tj. bolesność typu kolkowego w prawym podżebrzu, bolesność uciskowa okolicy wątroby, bóle promieniujące do pleców. Zatkanie przewodu pęcherzykowego masą nowotworu może spowodować objawy wodniaka pęcherzyka żółciowego lub prowadzić do zmian zapalnych. Jeśli rak pęcherzyka żółciowego nie nacieka i nie zwęża dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, nie nacieka torebki wątroby lub sąsiednich narządów, wówczas nie daje on wczesnych charakterystycznych objawów [12].

Należy zaznaczyć, że objawy raka pęcherzyka żółciowego występują zazwyczaj późno, a objawowa faza choroby zwykle oznacza nieoperacyjność, ponieważ u 35–40% chorych występują już przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe, a zaledwie u 25% zmiana ograniczona jest do ściany pęcherzyka. Jeśli pojawia się żółtaczka, jest ona spowodowana naciekaniem zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i wnęki wątroby i wskazuje na brak możliwości chirurgicznego leczenia. Żółtaczka ma charakter stały, i nie ustępuje nawet po podaniu leków rozkurczowych [8], [12].

O rozprzestrzenieniu się raka na otrzewną i narządy jamy brzusznej świadczy powiększenie się obwodu brzucha i wyczuwalny w badaniu palpacyjnym (ręcznym) płyn (objaw chełbotanie). Czasami, w zaawansowanych przypadkach, można wyczuć twardy guz okolicy pęcherzyka żółciowego, ruchomy oddechowo w linii osiowej (ruchy góra-dół) [12].

Miejsca do których najczęściej występują przerzuty raka dróg żółciowych, w podziale na lokalizację guza pierwotnego przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 7. Miejsca do których najczęściej występują przerzuty raka róg żółciowych, w podziale na lokalizację guza pierwotnego [35]. iCCA – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; dCCA – rak dystalnych dróg żółciowych, pCCA – okołonękowy rak dróg żółciowych.

9.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

W czasie diagnostyki ważne jest, aby potwierdzić anatomiczną lokalizację raka dróg żółciowych (w obrębie zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych czy pęcherzyka żółciowego), ponieważ każdy podtyp ma specyficzne cechy kliniczne i molekularne, co wymaga zindywidualizowanego opracowania leczenia i oceny powikłań, w tym niedrożności dróg żółciowych [15].

Zalecane wstępne badania w przypadku podejrzenia raka dróg żółciowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Badania diagnostyczne i służące ocenie stopnia zaawansowania w przypadku raka dróg żółciowych [15].

Procedura	Cel
Badania krwi	Ocena czynności wątroby i obecności podstawowej choroby wątroby lub dróg żółciowych
ERCP/PTC ± biopsja (lub cholangioskopia)	Ocena niedrożności dróg żółciowych Pozyskanie tkanki do diagnozy, klasyfikacji histologicznej i NGS
EUS ± biopsja	Dokładna ocena: lokoregionalnego zaawansowania; niedrożności dróg żółciowych; zajęcia wątroby, naczyń i węzłów chłonnych; przerzutów Pozyskanie tkanki do diagnozy, klasyfikacji histologicznej i NGS
Magnetyczny rezonans jądrowy, w tym MRCP	Dokładna ocena miejscowego zajęcia p/dCCA, w tym dróg żółciowych i anatomii naczyń oraz identyfikacja przerzutów do wątroby
Tomografia komputerowa klatki piersiowej + jamy brzusznej ± miednicy	Ocena stopnia zaawansowania nowotworu — w celu wykrycia miejscowej/odległej limfadenopatii i choroby przerzutowej
PET-CT, jeśli jest dostępny	Może pozwolić na identyfikację przerzutów do węzłów chłonnych, przerzutów odległych i nawrotów choroby

dCCA - dystalny rak dróg żółciowych; ECPW – wsteczna endoskopowa cholangiopankreatografia; EUS - ultrasonografia endoskopowa; MRCP - cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego; pCCA - proksymalny (okołownikowy) rak dróg żółciowych; NGS - sekwencjonowanie nowej generacji; PET - pozytonowa tomografia emisyjna; PTC - przeszkońska cholangiografia przezwątrobową.

Podstawowym badaniem w diagnostyce chorób pęcherzyka żółciowego, w tym także raka tego narządu, jest **badanie ultrasonograficzne (USG)**. Badanie USG może, poza obecnością złogów w pęcherzyku (kamica pęcherzyka żółciowego) wykazać obecność pogrubienia ściany pęcherzyka lub zmiany rozrostowe w jego świetle (polipy). Jeśli nowotwór nacieka drogi żółciowe powodując ich niedrożność, może dojść do poszerzenia wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, co jest widoczne w obrazie USG [12].

W przypadku podejrzenia nowotworu dróg żółciowych lub guza pęcherzyka wskazane jest wykonanie dodatkowych badań obrazowych, takich jak **tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny**. Obie metody wymagają dożylnego podania kontrastu, w celu oceny nacieków ściany pęcherzyka na miąższ wątroby, powiększonych węzłów chłonnych oraz przerzutów (najczęściej do wątroby i jamy otrzewnej). Badanie rezonansem magnetycznym umożliwia ponadto wykonanie **cholangiopankreatografii magnetycznego rezonansu (MRCP)** i ocenę dróg żółciowych w poszukiwaniu ognisk szerzenia się raka wewnątrzprzewodowego. U chorych z żółtaczką MRCP pozwala uwidocznić miejsca zwężenia dróg żółciowych i pomaga podjąć decyzję dotyczącą zastosowania **endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW)**. Badanie ECPW wykonuje się w celach diagnostycznych i leczniczych (protegowanie); umożliwia ono dokładną lokalizację zmiany, ocenę jej wielkości, a ponadto pobranie materiału do badania mikroskopowego (wymaz szczoteczkowy). Połączenie badania ECPW z **ultrasonografią endoskopową (EUS)** pozwala na rozpoznanie raka pęcherzyka żółciowego z trafnością diagnostyczną wynoszącą około 90% [8], [12].

Badania krwi nie są specyficzne dla raka pęcherzyka żółciowego. W przypadku raka (zazwyczaj postaci zaawansowanej) można obserwować podwyższony poziom markerów nowotworowych CA 19-9 i/lub

CEA. Naciekanie dróg żółciowych, zastój żółci w drogach żółciowych prowadzi do uszkodzenia komórek wątroby. W badaniu krwi obserwuje się wówczas wzrost poziomu enzymów wątrobowych, takich jak aminotransferazy asparaginianowej, alaniniowej czy gamma-glutamylotransferazy oraz bilirubiny [12].

Rozpoznanie patologiczne należy potwierdzić za pomocą biopsji gruboigłowej przed jakimkolwiek leczeniem niechirurgicznym. Operacja może być podjęta w celu uzyskania patologicznej diagnozy u pacjentów z zlokalizowanymi guzami kwalifikującymi się do leczenia chirurgicznego [8].

Obecnie >50% przypadków raka pęcherzyka rozpoznawanych jest przypadkowo – dopiero w preparacie histopatologicznym po operacji usunięcia pęcherzyka żółciowego z innych powodów (np. kamicy). Chorzy z rakiem rozpoznany przypadkowo rokują lepiej niż chorzy, u których rozpoznanie zostało ustalone przed operacją lub w trakcie operacji, z uwagi na mniejsze zaawansowanie choroby [11].

Rozpoznanie różnicowe raka dróg żółciowych:

- rak głowy trzustki, brodawki Vatera lub dwunastnicy;
- zwężenie dróg żółciowych (zwykle pooperacyjne);
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- kamica dróg żółciowych;
- zespół Mirizziego;
- przerzuty do wątroby (w przypadku lokalizacji guza w wątrobie – rak trzustki, żołądka, płuca, piersi, jelita grubego);
- cholangiopatia związana z IgG4 [3].

Klasyfikacja raka dróg żółciowych

Klasyfikacja raka dróg żółciowych opiera się na lokalizacji anatomicznej oraz ocenie zaawansowania miejscowo-regionalnego. W praktyce klinicznej przyjęto podział na nowotwory:

- proksymalnych (wątrobowych) przewodów żółciowych;
- proksymalnej 1/3 dróg żółciowych (od wnęki wątroby do przewodu pęcherzykowego) występujące u 50–75% chorych; w obrębie wnęki wątroby (tzw. guz Klatskina);
- środkowej 1/3 (od ujścia przewodu pęcherzykowego do ściany dwunastnicy) występujące u 10–25% chorych;
- obwodowej 1/3 [8].

Stopnie zaawansowania raka dróg żółciowych

Ocena stopnia zaawansowania raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego określana jest zgodnie z klasyfikacją American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC),

opracowana w 2010 roku [8]. W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu używa się powszechnie klasyfikacji TNM (ang. *tumor, nodus, metastases*), opisującej:

- ocenę stanu guza pierwotnego (T; ang. *tumor*) – stopień rozrostu guza i jego stosunek do otaczających tkanek oceniany jest w skali od 0 do 4; wyższy stopień T oznacza bardziej zaawansowany nowotwór;
- stan regionalnych węzłów chłonnych (N; ang. *nodus*) - brak lub obecność przerzutów do węzłów chłonnych;
- brak lub obecność przerzutów odległych (M; ang. *metastases*) [8].

Tabela 15. Definicje cech TNM w raku pęcherzyka żółciowego według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Guz niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz nacieka lamina propria lub lamina muscularis
T1a	Guz nacieka lamina propria
T1b	Guz nacieka lamina muscularis
T2	Guz nacieka okołomięśniową tkankę łączną, nie przechodzi poza surowicówkę ani nie nacieka wątroby
T3	Guz powoduje perforację surowicówki (otrzewnej trzewnej) i/lub bezpośrednio nacieka wątrobę i/lub inny sąsiadujący narząd lub strukturę (żołądek, dwunastnica, okrężnica, trzustka, sieć lub drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe)
T4	Guz nacieka główny pień żyły wrotnej lub tętnicę wątrobową albo 2 lub więcej narządy bądź struktury pozawątrobowe
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (w tym położonych wzdłuż przewodu pęcherzykowego, przewodu żółciowego wspólnego, tętnicy wątrobowej wspólnej i żyły wrotnej)
M	Przerzuty odległe
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

UICC - Union for International Cancer Control.

Tabela 16. Klasyfikacja zaawansowania raka pęcherzyka żółciowego według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].

Stopień	T (guz)	N (węzły chłonne)	M (przerzuty)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	Każde N	M0
IVb	Każde T	Każde N	M1

UICC - Union for International Cancer Control.

Tabela 17. Definicje cech TNM w raku dróg żółciowych (część przywnękowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Guz niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz ograniczony do przewodu żółciowego, szerzący się do warstwy mięśniowej lub tkanki włóknistej
T2a	Guz nacieka tkankę tłuszczową poza ścianą przewodu żółciowego
T2b	Guz nacieka sąsiadujący miąższ wątroby
T3	Guz nacieka gałąź żyły wrotnej lub tętnicę wątrobową po jednej stronie
T4	Guz nacieka pień żyły wrotnej lub gałęzi żyły wrotnej po obydwu stronach; lub guz nacieka tętnicę wątrobową wspólną; lub guz nacieka drugorzędowe przewody żółciowe po obydwu stronach; lub guz nacieka drugorzędowe przewody żółciowe po jednej stronie oraz gałąź żyły wrotnej albo tętnicę wątrobową po drugiej stronie
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów
N1	Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w tym położonych wzdłuż przewodu pęcherzykowego, przewodu żółciowego wspólnego, tętnicy wątrobowej wspólnej i żyły wrotnej)
M	Przerzuty odległe
Mo	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

UICC - Union for International Cancer Control.

Tabela 18. Klasyfikacja zaawansowania raka dróg żółciowych (część przywnękowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].

Stopień	T (guz)	N (węzły chłonne)	M (przerzuty)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	Każde T	Każde N	M1

UICC - Union for International Cancer Control.

Tabela 19. Definicje cech TNM w raku dróg żółciowych (część obwodowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Guz niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz ograniczony do przewodu żółciowego
T2	Guz nacieka poza przewód żółciowy
T3	Guz nacieka pęcherzyk żółciowy, wątrobę, trzustkę, dwunastnicę lub inne przyległe narządy, bez nacieku pnia trzewnego lub tętnicy kręzkowej górnej
T4	Guz nacieka pień trzewny lub tętnicę kręzkową górną
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów
N1	Obecność przerzutów

Cecha	Definicja
M	Przerzuty odległe
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

UICC - Union for International Cancer Control.

Tabela 20. Klasyfikacja zaawansowania raka dróg żółciowych (część obwodowa) według UICC (7. edycja z 2010 roku) [8].

Stopień	T (guz)	N (węzły chłonne)	M (przerzuty)
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Każde N	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

UICC - Union for International Cancer Control.

W 7. wydaniu Podręcznika stopniowania American Joint Committee on Cancer (AJCC)/UICC wprowadzono nowy system stopniowania wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych, który wcześniej był klasyfikowany tak samo jak rak wątrobowokomórkowy. W niedawno opublikowanym, ósmym wydaniu podzielono kategorię T1 na T1a i T1b w oparciu o granicę wielkości wynoszącą 5 cm, usunięto inwazję okołoprzewodową z kategorii T4 oraz obniżono stopień zaawansowania guzów T4 i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych ze stadium IV do IIIB. Ciągłe międzynarodowe wysiłki na rzecz dokładnego stratyfikacji rokowania są ważne, aby doradzać pacjentom i lekarzom w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia [13].

9.4. KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE RECIST

Tabela 21. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1 i 1.1 (zmiany mierzalne) [6].

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
Całkowita odpowiedź (CR; ang. complete response)	Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej
Odpowiedź częściowa (PR; ang. partial response)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (SD; ang. stable disease)	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.
Progresja choroby (PD; ang. progressive disease)	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić ≥ 5 mm*. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.

* kryterium dodane w wersji 1.1

Tabela 22. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych RECIST 1.0 i 1.1 [6].

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Zanik wszystkich zmian niemierzalnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).*
Nie-CR i nie-PD	Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

*kryterium dodane w wersji 1.1;

**niekompletna odpowiedź/stabilna choroba wg kryteriów RECIST 1.0.

Tabela 23. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.0 i 1.1 [6].

Rodzaj odpowiedzi	Definicja		
	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Wystąpienia nowej zmiany
CR – odpowiedź całkowita	CR	CR	NIE
PR – odpowiedź częściowa	CR	Nie CR/Nie PD*	NIE
	CR	Brak oceny**	NIE
	PR	Nie PD lub brak oceny**	NIE
SD – stabilna choroba	SD	Nie PD lub brak oceny**	NIE
PD – progresja choroby	PD	Każda odpowiedź	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	PD	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	TAK
Brak oceny**	Brak oceny wszystkich zmian	Nie PD	NIE

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

*wg kryteriów RECIST 1.0 niekompletna odpowiedź/SD; **Kryteria RECIST 1.0 nie przewidywały braku oceny.

9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Imfinzi® (durwalumab) oraz komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) – cisplatyny i gemcytabiny.

Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki). Kod ATC: L01FF03
Mechanizm działania	<p>Mechanizm działania</p> <p>Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.</p> <p>Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ang. <i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</p> <p>Produkt leczniczy IMFINZI® w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p>Produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK).</p> <p>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</p> <p>Produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).</p> <p>Rak dróg żółciowych (RDŻ)</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana
	<p>Produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).</p> <p>Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)</p> <p>Produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.</p> <p>Badanie na obecność PD-L1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP</p> <p>Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI® w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym podano ChPL. Produkt leczniczy IMFINZI® jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę.</p> <p>W przypadku raka dróg żółciowych durwalumab stosuje się w dawce 1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>Pacjenci z rakiem dróg żółciowych i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI® w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg.</p> <p>W przypadku, gdy produkt IMFINZI® jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy zapoznać się z ChPL gemcytabiny, pemetreksedu i cisplatyny w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.</p> <p>Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji zgodnie z zasadami opisanymi w ChPL. Leczenie prowadzi się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.</p> <p>W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI® i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i (lub) zastosowanie dodatkowych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, jeżeli występuje pogorszenie lub brak poprawy. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1., należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI® i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia ≤ 1., a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI® i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana
	<p><i>Szczególne grupy pacjentów</i> <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMFINZI® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia. Dane nie są dostępne.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest wymagane.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI® u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego IMFINZI® u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski o tej populacji.</p> <p><i>Sposób podawania</i> Produkt leczniczy IMFINZI® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylny przez 1 godzinę.</p>
<p>Postać farmaceutyczna</p>	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg.</p> <p>Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu. Jedna fiołka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu. Jedna fiołka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu. Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego).</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><i>Identyfikowalność</i> Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi.</p> <p><i>Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym</i> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI® lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny.</p> <p><i>Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc</i> Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromiennego zapalenia płuc są bardzo podobne. W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednoczasową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI® i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami.</p>

Cecha	<p style="text-align: center;">Nazwa handlowa (substancja czynna) Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana</p>
	<p style="text-align: center;">Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym</p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Endokrynopatie o podłożu immunologicznym</p> <p style="text-align: center;"><i>Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;"><i>Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;"><i>Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana
	<p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI® lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI® lub produktem IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Wysypka o podłożu immunologicznym</p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI® lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym</p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI® lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym</p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym</p> <p>Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI® lub produktu IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI® w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Reakcje związane z infuzją</p> <p>Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI® lub produkt leczniczy IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem. W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;">Środki ostrożności związane z leczoną chorobą (RDŻ)</p> <p style="text-align: center;"><i>Zapalenie i zakażenia dróg żółciowych</i></p> <p>Zapalenie oraz zakażenia dróg żółciowych nie są rzadką diagnozą u pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Zapalenie dróg żółciowych zgłaszano w badaniu TOPAZ-1 w obu grupach terapeutycznych (14,5% [IMFINZI® + chemioterapia] w por. z 8,2% [placebo + chemioterapia]); były one przeważnie związane z obecnością stentów w przewodach żółciowych, a ich etiologia nie miała podłoża immunologicznego. Pacjenci z RDŻ (zwłaszcza pacjenci ze stentami w przewodach</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana
	<p>żółciowych) powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania zapalenia lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu.</p> <p><i>NDRP w stadium rozsiewu</i></p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.</p> <p>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</p> <p>Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG ≥ 2; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI®. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta. Bezpieczeństwo jednoczesnego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI® u pacjentów z rozległym DRP jest nieznane</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym przed rozpoczęciem podawania durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów podawanych systemowo (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiadającego mu steroidu) z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność durwalumabu. Jednakże kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym można stosować po rozpoczęciu podawania durwalumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym.</p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych durwalumabu typu lek-lek. Ponieważ głównym szlakiem eliminacji durwalumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych, nie oczekuje się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek. Interakcje farmakokinetyczne typu lek-lek pomiędzy durwalumabem a chemioterapią oceniano w badaniu CASPIAN, które wykazało, że jednoczesne leczenie durwalumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę etopozydu, karboplatyny lub cisplatyny. Ponadto, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że jednoczesne stosowanie chemioterapii nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę durwalumabu. Międzylekowe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono w badaniu POSEIDON i wykazano brak klinicznie znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy tremelimumabem, durwalumabem, nab-paklitaksellem, gemcytabiną, pemetreksedem, karboplatiną lub cisplatyną podczas jednoczesnego podawania.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa <i>IMFINZI® w monoterapii</i></p> <p>Bezpieczeństwo produktu IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 3006 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt IMFINZI® podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Najczęstszymi ($> 10\%$) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (21,5%), biegunka (16,3%), wysypka (16,0%), gorączka (13,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), ból brzucha (12,7%), świąd (10,8%) oraz niedoczynność tarczycy (10,1%). Najczęstszymi ($> 2\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. było zapalenie płuc (3,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,3%).</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI® zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (1,1%) i zapalenie płuc (0,8%).</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana
	<p>Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI® zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,7%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,7%).</p> <p style="text-align: center;"><i>IMFINZI® w skojarzeniu z chemioterapią</i></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI® podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 603 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach (TOPAZ-1 i CASPIAN). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (53,1%), niedokrwistość (43,9%), nudności (37,5%), uczucie zmęczenia (36,8%), małopłytkowość (28,0%), zaparcia (25,4%), zmniejszone łaknienie (22,6%), ból brzucha (18,4%), łysienie (18,4%), leukopenia (17,2%), wymioty (16,9%), gorączka (15,1%), wysypka (14,8%), biegunka (13,8%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub transaminazy alaninowej (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%) i świąd (10,4%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. były: neutropenia (35,2%), niedokrwistość (17,4%), małopłytkowość (11,1%), leukopenia (7,1%), uczucie zmęczenia (5,0%), gorączka neutropeniczna (3,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,8%) i zapalenie płuc (2,5%). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI® zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 2,0% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było uczucie zmęczenia (0,3%). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI® zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 29,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (17,1%), niedokrwistość (3,8%), małopłytkowość (4,3%), leukopenia (3,5%), uczucie zmęczenia (1,7%) i gorączka (1,3%).</p> <p style="text-align: center;"><i>IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny</i></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI® podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%). Leczenie produktem leczniczym IMFINZI® zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%). Leczenie produktem leczniczym IMFINZI® zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).</p> <p style="text-align: center;"><i>IMFINZI® w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg</i></p> <p>Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI® podawanego w skojarzeniu z pojedynczą dawką tremelimumabu 300 mg opiera się na zbiorczych danych (pula danych dotyczących HCC) uzyskanych od 462 pacjentów z HCC uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (10,8%), obrzęki obwodowe (10,4%) i zwiększenie aktywności lipazy (10,0%) (patrz Tabela 4). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE) jest zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (8,9%), zwiększenie aktywności lipazy (7,1%), zwiększenie aktywności amylazy (4,3%) i biegunka (3,9%). Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%), zapalenie płuc (2,2%) i zapalenie wątroby (1,7%).</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [2] Interwencja wnioskowana	
	Częstość zakończenia badanego leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 6,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie wątroby (1,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,3%). Nasilenie działań niepożądanych oceniano według CTCAE, definiując stopień 1. jako łagodny, stopień 2. jako umiarkowany, stopień 3. jako ciężki, stopień 4. jako zagrażający życiu i stopień 5. jako zgon. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych znajduje się w ChPL Imfinzi® [2].	
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 Data zmiany ulotki: 30 stycznia 2023	

Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord® i Gemcitabinum Accord®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, Kod ATC: L01XA01	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05.
Mechanizm działania	Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA. Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie	<u>Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych</u> Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<p>syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.</p>	<p>uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny in vitro zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.</p> <p><u>Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych</u></p> <p>W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych ukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder; • zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników; • zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego; • zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi; • zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca; • zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca; 	<p>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p> <p>Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią; • cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. 	<p>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Dorośli i dzieci</p> <p>Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania: - pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni; - 15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni.</p> <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni.</p> <p>W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m² co tydzień przez 6 tygodni.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p> <p>Cisplatinę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.</p>	<p>Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p>Zalecane dawkowanie <u>Rak pęcherza moczowego</u> Terapia skojarzona</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m² pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatinę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. Dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><u>Rak trzustki</u></p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<p>Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12. godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6. godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne celem zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatyną. Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,9% roztwór chlorku sodu; - mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy (1:1). <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Przed użyciem, jałowy koncentrat cisplatyny 1 mg/ml należy rozcieńczyć. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem. Rozcieńczony roztwór należy podawać tylko we wlewie dożylnym. Do podawania nie należy używać jakichkolwiek przyrządów zawierających aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z cisplatyną (zestawy do infuzji dożylny, igły, cewniki, strzykawki).</p> <p style="text-align: center;">Nawodnienie przed leczeniem cisplatyną: wlew dożylny 100 do 200 ml/godzinę przez okres 6 do 12. godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr.</p> <p style="text-align: center;">Nawodnienie po zakończeniu podania cisplatyny: wlew dożylny kolejnych 2. litrów z szybkością 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12. godzin. Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku, gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również konieczne, gdy dawka podanej cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydzielanie moczu.</p>	<p>indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Monoterapia</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p style="text-align: center;">Terapia skojarzona</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatinę w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak piersi</u> Terapia skojarzona</p> <p>W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m² pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10⁶/l.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak jajnika</u> Terapia skojarzona</p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m² pc., w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej 4 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
		<p>podczas trwania cyklu. Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności</p> <p>Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej</p> <p>W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu.</p> <p>Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.</p> <p>Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.</p> <p>W ChPL przedstawiono również szczegóły dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej oraz stissowania w szczególnych grupach pacjentów.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.</p>
Postać farmaceutyczna	<p>1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg cisplatyny.</p> <p>10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg cisplatyny</p> <p>25 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg cisplatyny</p> <p>50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg cisplatyny</p>	<p>Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mg</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<p>100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg cisplatyny</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy ml roztworu zawiera 3,5 mg sodu</p> <p>Postać farmaceutyczna Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.</p> <p>Przezroczysty, bezbarwny do bledożółtego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych.</p>	<p>gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodu 440 mg/ml (44% w/v) etanolu bezwodnego</p> <p>Postać farmaceutyczna Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolalności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na cisplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Cisplatyna może wywoływać reakcje alergiczne u niektórych pacjentów. Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości występowała reakcja alergiczna na cisplatynę lub inne związki zawierające platynę lub którykolwiek składnik preparatu. Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu. Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych.</p> <p>Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią. Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa w specjalistycznych placówkach w warunkach umożliwiających odpowiednie monitorowanie i nadzór. Powinien być dostępny odpowiedni sprzęt medyczny w celu kontroli reakcji anafilaktycznych.</p> <p>Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników i strzykawek. Roztworu do infuzji nie należy</p>	<p>Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę. Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<p>mieszać z innymi produktami leczniczymi.</p> <p>Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań jest możliwe tylko wtedy, gdy ustalono odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.</p> <p>Nefrotoksyczność</p> <p>Cisplatyna powoduje ciężkie kumulacyjne działania nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe. Stężenie kreatyniny w surowicy, mocznika w osoczu, klirens kreatyniny oraz stężenie magnezu, sodu, potasu i wapnia powinny być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym następnym podaniem. Cisplatinę nie należy podawać częściej niż raz na 3-4 tygodnie. Diureza godzinowa na poziomie 100 ml/h lub większa zmniejsza neurotoksyczność wywołaną przez cisplatinę. Można to osiągnąć poprzez nawodnienie pacjenta za pomocą 2 litrów odpowiedniego roztworu podanego dożylnie przed podaniem leku oraz podobne nawodnienie po podaniu cisplatinę (zalecana objętość 2500 ml/m²/dobę). Jeśli stosowane nawodnienie jest niewystarczające dla utrzymania odpowiedniego poziomu diurezy należy podać odpowiednie środki moczopędne (np. mannitol).</p> <p>Neuropatie</p> <p>Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii. Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych. Konieczne jest wykonywanie badania neurologicznego w regularnych odstępach czasowych. Neurotoksyczność wydaje się kumulować. Przed każdym etapem leczenia należy ocenić i potwierdzić brak objawów neuropatii obwodowej.</p> <p>Ototoksyczność</p> <p>Do 31% pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę cisplatinę 50 mg/m² wykazywało objawy ototoksyczności, takie jak szumy uszne i (lub) utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000-8000 Hz). W rzadkich przypadkach może wystąpić utrata słuchu w zakresie dźwięków mowy. Działanie ototoksyczne może być nasilone u dzieci leczonych cisplatiną. Utrata słuchu może być jedno- lub obustronna z tendencją do nasilenia i częstszego występowania podczas podawania dawek wielokrotnych. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach odnotowywano przypadki głuchoty po podaniu dawki początkowej. Ototoksyczność może ulec nasileniu w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania napromieniania czaszki i może wykazywać</p>	<p>gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml.</p> <p>Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.</p> <p>Toksyczność hematologiczna</p> <p>Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia. Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</p> <p>U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów.</p> <p>Jednoczesne stosowanie radioterapii</p> <p>Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<p>związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wyjaśniono, czy ototoksyczne działanie cisplatyny ma charakter odwracalny. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia muszą być wykonane badania audiometryczne. Odnotowano przypadki toksyczności przedślonkowej.</p> <p>Reakcje alergiczne</p> <p>Po zastosowaniu cisplatyny zgłaszano reakcje anafilaktoidalne. Reakcje te wystąpiły w ciągu kilku minut po podaniu, u pacjentów którzy byli wcześniej narażeni na działanie cisplatyny i zostały złagodzone przez podanie adrenaliny, steroidów i leków przeciwhistaminowych. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających platynę, w większości przypadków mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Odnotowywano występowanie reakcji krzyżowych, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem w związku ze stosowaniem wszystkich związków platyny.</p> <p>Czynność wątroby i morfologia krwi</p> <p>Czynność wątroby oraz morfologia krwi muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasowych.</p> <p>Działanie rakotwórcze</p> <p>W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane ze stosowaniem leku Cisplatinum Accord, któremu zwykle towarzyszyły inne czynniki wywołujące białaczkę. Cisplatinum Accord wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w kulturach komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, jednak nie zostało dowiedzione. Cisplatinum Accord wykazuje działanie teratogenne oraz toksyczność wobec zarodków myszy.</p> <p>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</p> <p>Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca wlewu ze względu na wystąpienie ewentualnej infiltracji podczas podawania leku. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem.</p> <p>OSTRZEŻENIE</p>	<p>Żywe szczepionki</p> <p>Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną.</p> <p>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.</p> <p>Zespół przeziąkania włóściczek (CLS)</p> <p>U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przeziąkania włóściczek. Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekami płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przeziąkania włóściczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przeziąkania włóściczek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.</p> <p>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)</p> <p>U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano również przypadki odwracalnej tylnej encefalopatii. PRES jest rzadkim zespołem kliniczno-radiologicznym z odwracalną dysfunkcją korową i obrzękiem podkorowym, który obejmuje szereg objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, napady padaczkowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, ogniskowe objawy neurologiczne i ostre nadciśnienie. Jest to stan potencjalnie odwracalny, jeśli zostanie szybko rozpoznany i wprowadzone zostanie leczenie podtrzymujące, kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwdrgawkowe i/lub wyeliminowana zostanie pierwotna przyczyna choroby (np. zaprzestanie podawania leku), aby uniknąć uszkodzenia lub śmierci centralnego układu nerwowego. Objawy kliniczne jak również związane z tym nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego zwykle ustępują w ciągu kilku dni do kilku tygodni. PRES może rozwinąć się także w</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<p>Niniejszy środek cytostatyyczny charakteryzuje się toksycznością o większym nasileniu, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p>Toksyczny wpływ na nerki, o największym nasileniu działania kumulacyjnego, jest ciężki i wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących. Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia środkami przeciwwymiotnymi. Ścisły nadzór podczas stosowania leku jest konieczny również ze względu na ryzyko wystąpienia ototoksyczności, mielosupresji oraz reakcji anafilaktycznych.</p> <p>Przygotowanie roztworu do infuzji <u>Ostrzeżenie</u></p> <p>Podobnie jak w przypadku innych produktów o potencjalnej toksyczności, konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu. Możliwe jest uszkodzenie skóry w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt. Zalecane jest używanie rękawiczek. W przypadku kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi, należy intensywnie przemyć skórę lub błony śluzowe wodą z mydłem. Zalecane jest stosowanie się do odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków i ich usuwania. Przed podaniem produktu leczniczego pacjentowi, należy skontrolować roztwór pod kątem przejrzystości oraz braku zanieczyszczeń. Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu na ml, co odpowiada 38,3% zalecanej przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.</p>	<p>trakcie kolejnych cykli leczenia. Z chorobą tą związane jest występowanie infekcji, posocznicy, wstrząsu septycznego, stanu przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby.</p> <p>Powikłania płucne</p> <p>U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznannej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Zespół hemolityczno-mocznicowy</p> <p>U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.</p> <p>Wpływ na płodność</p> <p>W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.</p> <p>Sód</p> <p>Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
		<p>Etanol</p> <p>Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Substancje nefrotoksyczne:</p> <p>Jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych (np. cefalosporyny, aminoglikozydów, amfoterycyny B, substancji kontrastujących) lub totoksycznych (np. aminoglikozydów) produktów leczniczych nasila toksyczne działania cisplatyny na nerki. W trakcie lub po zakończeniu leczenia cisplatyną zaleca się ostrożność w stosowaniu substancji wydalanych głównie przez nerki, np. leków cytostatycznych, takich jak bleomycyna i metotreksat, ze względu na potencjalnie zmniejszone wydalanie przez nerki. Toksyczność ifosfamidu wobec nerek może być nasiloną w trakcie jednoczesnego podawania cisplatyny lub u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną. W nielicznych przypadkach obserwowano spadek stężenia litu we krwi wskutek podawania cisplatyny w skojarzeniu z bleomycyną i etopozydem. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia litu.</p> <p>Leki ototoksyczne:</p> <p>Jednoczesne stosowanie leków ototoksycznych (np. aminoglikozydy, diuretyki pętlowe) nasila ototoksyczny wpływ cisplatyny na czynność narządu słuchu. Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatyny większe niż 60 mg/m², u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml na 24 godziny, nie należy stosować wymuszonej diurezy przy użyciu diuretyków pętlowych, ze względu na możliwe uszkodzenie nerkowych dróg moczowych oraz ototoksyczność. Ifosfamid zwiększa ryzyko utraty słuchu wskutek jednoczesnego stosowania z cisplatyną.</p> <p>Żywe atenuowane szczepionki:</p> <p>Szczepienie przeciw żółtej gorączce jest zdecydowanie przeciwwskazane ze względu na ryzyko ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej, mogącej zakończyć się zgonem. Ze względu na ryzyko choroby uogólnionej zaleca się stosowanie szczepionek inaktywowanych jeśli takowe są dostępne.</p> <p>Doustne leki przeciwwzakrzepowe:</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania cisplatyny i doustnych leków</p>	<p>Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji.</p> <p>Radioterapia</p> <p>Stosowanie radioterapii (równocześnie z gemcytabiną lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni). Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6. tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 4795 cm³). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy. Przez 6. tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy w dawce 600 mg/m² pc.) i cisplatynę (dwa razy w dawce 80 mg/m² pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego, jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.</p> <p>Stosowanie gemcytabiny przed lub po radioterapii (w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wykazała zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Z wyników badań wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii,</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	<p>przeciwnakrzepowych zaleca się regularne monitorowanie wartości wskaźnika protrombinowego (ang. INR – International Normalized Ratio)</p> <p>Leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne: Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, buklizyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, fenotiazyn, pochodnych tioksantenu lub trimetobenzamidów może maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy i szum uszny).</p> <p>Leki przeciwdrgawkowe: Stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy może pozostawać poniżej wartości terapeutycznych w trakcie leczenia cisplatyną.</p> <p>Pyroksydyna w skojarzeniu z altretaminą: W randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika jednoczesne podanie pirydoksyny i altretaminy (heksametylomelaminy) z cisplatyną miało negatywny wpływ na odpowiedź na leczenie.</p> <p>Paklitaksel: Leczenie cisplatyną przed podaniem wlewu paklitakselu może zmniejszać klirens paklitakselu o 33% i dlatego może nasilać jego neurotoksyczność.</p> <p>Leki przeciwpadaczkowe: U pacjentów otrzymujących cisplatynę i fenytoinę, stężenie fenytoiny w surowicy może ulegać zmniejszeniu. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym wchłanianiem i (lub) zwiększonym metabolizmem. U tych pacjentów należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu i odpowiednio dostosowywać dawkę.</p>	<p>ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu. Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.</p> <p>Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na działanie innych leków.</p>
Działania niepożądane	<p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.</p> <p>U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.</p>	<p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocznica i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.</p> <p>Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [83] Komparator	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [84] Komparator
	Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL Cisplatinum Accord.	niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów. Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL gemcitabinum Accord.
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Roztwór nierozcieńczony Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. W wyniku działania niskich temperatur może dojść do powstania kryształu lub osadu, jeśli wewnątrz fiołki obserwuje się mętny roztwór (wytącony kryształ lub osad).	Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17743	20148
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	20.01.2011/ 29.04.2016 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 16.06.2021	17.05.2012/ 07.09.2017 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 07.10.2022

10. Ankiety Zgodności APD z wytycznymi Agencji Oceny technologii Medycznych.

10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	4.2023

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analizy jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.

<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 2.5, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.3.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3

<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 2.9. (wytyczne praktyki klinicznej)
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.