



IGNORANTIA NOCET

Pemazyre[®] (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 27.08.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 27 sierpnia 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie DAS.423.1.3.2025 z dnia 7 sierpnia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 marca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted] [redacted]	• Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[redacted]	• Kontrola merytoryczna • Opis wytycznych • Opis sposobu finansowania opcji terapeutycznych • Opis aktualnej praktyki klinicznej • Opis wyboru komparatorów • Opis komparatorów • Opis kierunków analiz
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis sposobu finansowania opcji terapeutycznych • Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej • Opis rekomendacji finansowych • Opis interwencji • Opis komparatorów • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	17
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	23
3.6. Epidemiologia	24
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	25
3.7.1. Wytyczne kliniczne	25
3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	43
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	47
3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne	48
4. Interwencja – pemigatynib.....	52

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania pemigatynibu	55
5. Komparatory	63
5.1. FOLFOX	65
6. Efekty zdrowotne	71
7. Rodzaj i jakość dowodów	74
7.1. Kierunki analiz – PICOS	75
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	78
8. Załączniki	79
8.1. FOLFOX	79
9. Spis tabel	80
10. Spis rysunków	81
11. Bibliografia	82

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-FU	fluorouracyl
AB	ang. <i>Actual Benefit</i> – rzeczywista korzyść
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – służba zdrowia w prowincji Alberta w Kanadzie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
AWTTC	ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i> – walijskie centrum ds. leków i toksykologii
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CA	ang. <i>carbohydrate antygen</i> – antygen węglowodanowy
CADTH	daw. ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCA	ang. <i>cholangiocarcinoma</i> – rak dróg żółciowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CDA-AMC	ang. <i>Canada's Drug Agency</i> -fr. <i>L'Agence des médicaments du Canada</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
dCCA	ang. <i>distal cholangiocarcinoma</i> – rak dróg żółciowych dystalnych
dMMR	ang. <i>mismatch repair deficient</i> – niedobór systemu naprawy niezgodności
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EASL	ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i> – europejskie stowarzyszenie badań nad wątrobą
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESCAT	ang. <i>ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets</i> – skala klinicznej wykonalności celów molekularnych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja Żywności i Leków
FGFR	ang. <i>fibroblast growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu fibroblastów
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – test hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i>
FOLFIRI	Schemat chemioterapii: fluorouracyl + leukowororyna + irynotekan
FOLFOX	Schemat chemioterapii: fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna

Skrót	Rozwinięcie
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GEMCAD	ang. <i>Spanish Multidisciplinary Group of Digestive Cancer</i> – Hiszpańska Wielodyscyplinarna Grupa ds. Raka Przewodu Pokarmowego
GEP	ang. <i>gene expression profiling</i> – profil ekspresji genów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> – ocena technologii medycznych
IAB	ang. <i>Improvement in Actual Benefit</i> (fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>) – poprawa rzeczywistej korzyści
iCCA	ang. <i>intrahepatic cholangiocarcinoma</i> – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych
ICD	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IDH	ang. <i>isocitrate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza izocytrynianowa
IHC	immunohistochemia
ILCA	ang. <i>International Liver Cancer Association</i> – międzynarodowe stowarzyszenie raka wątroby
ISH	ang. <i>in situ hybridization</i> – test niefluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LV	ang. <i>leucovorin</i> – leukoworyna
M	ang. <i>metastatic</i> – przerzuty
MCBS	ang. <i>ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> – skala korzyści klinicznej Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej
MDT	ang. <i>multidisciplinary team</i> – zespół multidyscyplinarny
mFOLFOX	ang. <i>modified FOLFOX</i> – zmodyfikowany schemat fluorouracyl + kwas folinowy + oksaliplatyna
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSI	ang. <i>microsatellite instability</i> – niestabilność mikrosatelitarna
MSI-H	ang. <i>microsatellite instability-high</i> – wysoka niestabilność mikrosatelitarna
MZ	Minister Zdrowia
N	ang. <i>nodule</i> – węzły chłonne
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>next-generation sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NHSScotland	ang. <i>National Health Service Scotland</i> – narodowa służba zdrowia w Szkocji
NICE	ang. <i>National Institute of Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIS	ang. <i>National Inpatient Sample Database</i> – amerykańska krajowa baza danych chorych hospitalizowanych
OB	wskaźnik sedymentacji erytrocytów, odczyn Biernackiego

Skrót	Rozwinięcie
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – całkowite przeżycie
OXA	ang. <i>oxaliplatin</i> – oksaliplatyna
PAS	ang. <i>Patient Access Scheme</i> – program dostępu chorych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBT	ang. <i>proton beam therapy</i> – terapia wiązką protonów
pc.	powierzchnia ciała
pCCA	ang. <i>perihilar cholangiocarcinoma</i> – rak dróg żółciowych przywnękowych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PEM	pemigatynib
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie kliniczne randomizowane
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych
RET	ang. <i>rearranged during transfection</i> – gen przearanżowany podczas transfekcji
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
S-1	tegafur + 5-chloro-2,4-dihydrosypiridyna + oksonian potasu
SBRT	ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i> – stereotaktyczna radioterapia ciała
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkockie konsorcjum ds. leków
UICC	ang. <i>Union for International Cancer Control</i> – związek na rzecz międzynarodowej kontroli raka
T	ang. <i>tumor</i> – guz pierwotny
TK	tomografia komputerowa
TMB-H	ang. <i>tumor mutational burden-high</i> – duże obciążenie guza mutacjami
TTD	ang. <i>Digestive Tumor Treatment Group</i> – Grupa ds. Leczenia Guzów Przewodu Pokarmowego

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Rak dróg żółciowych (CCA) jest nowotworem obejmującym zewnątrz oraz wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe. Charakteryzuje się złym rokowaniem. Histopatologicznie, 90% do 95% przypadków CCA to gruczolakoraki o stopniu zróżnicowania umiarkowanym do słabego. Obraz kliniczny CCA jest niespecyficzny, co wiąże się z późnym rozpoznaniem, które następuje najczęściej w zaawansowanym stadium choroby, a wskaźniki przeżycia u chorych są niskie. Większość chorych odczuwa obciążenie związane z objawami CCA. Głównie są to objawy związane z bólem brzucha i niestrawnością, ale pojawia się również lęk i zmęczenie. Ponad połowa chorych w momencie rozpoznania posiada przerzuty, których najczęstszymi lokalizacjami są: płuca, otrzewna i kości. U większości chorych w stadium operacyjnym, w czasie 22 miesięcy od zabiegu dochodzi do nawrotu choroby. Zachorowalność na CCA wzrasta liniowo wraz z wiekiem. Przeżycie 5-letnie u chorych na CCA wynosi 7-20%.

U części chorych wykrywa się charakterystyczne dla CCA mutacje genetyczne, w tym m.in. fuzje lub inne rearanżacje genu kodującego receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*FGFR2*). W przebiegu zaawansowanego CCA, który kwalifikuje się do leczenia ogólnoustrojowego, powinno się wykonać analizę molekularną. Preferowane jest równoległe sekwencjonowanie kilku genów przy użyciu ukierunkowanego sekwencjonowania nowej generacji (NGS).

Pemigatynib (PEM) wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Pemazyre®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Obraz kliniczny CCA jest niespecyficzny, dlatego też u większości chorych rozpoznanie następuje w zaawansowanym stadium choroby, a u co najmniej połowy chorych występują przerzuty do węzłów chłonnych. Należy pamiętać, że biorąc pod uwagę rokowanie w chorobach nowotworowych, w dużym stopniu zależące od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, rokowanie w CCA jest niepomyślne, a wskaźniki przeżycia niskie.

W związku z późnym rozpoznaniem, tylko 25% chorych, u których występują objawy kwalifikuje się do resekcji chirurgicznej. Pomimo tego, że resekcję uznaje się za jedyną opcję dającą szansę całkowitego wyleczenia CCA, to 5-letni wskaźnik przeżycia chorych jej poddanych wynosi tylko 20% do 35%, a nawrót w czasie 2 lat od radykalnej resekcji chirurgicznej dotyczy aż 70% chorych. Globalne trendy obserwowane w ostatnich dekadach wskazują na zwiększanie zachorowalności oraz śmiertelności związanej z CCA.

Objawy choroby zdecydowanie wpływają na obniżenie jakości życia (QoL). Niemal 70% chorych ocenia objawy związane z CCA jako mające znaczny lub duży wpływ na ich codzienne życie.

Dodatkowym bardzo istotnym czynnikiem obniżającym QoL jest niepewność oraz lęk dotyczący skuteczności terapii, a także zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.

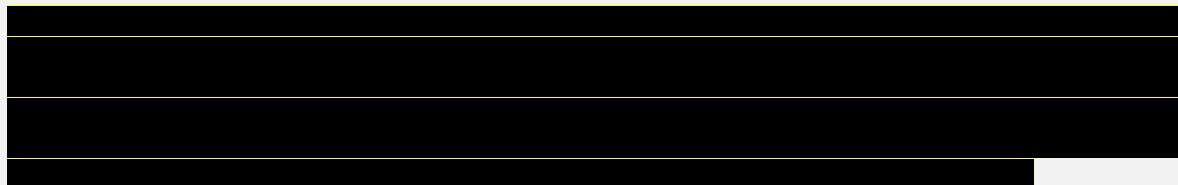
Biorąc pod uwagę powyższe dane, niezwykle istotnym jest jak najszybsze rozpoznanie i wdrożenie skutecznego, celowanego leczenia, które jest ściśle ukierunkowane na mechanizm nowotworowy. Tylko takie leczenie może istotnie przedłużyć życie chorych. Tym bardziej, że w populacji chorych z obecnością mutacji, w tym fuzji lub rearanżacji genu *FGFR2*, stanowiących przedmiot niniejszej analizy, istnieje zarejestrowane leczenie dedykowane.

Dane literaturowe wskazują na wysokie koszty związane z leczeniem CCA. Ponad jedna trzecia chorych przyjmowana jest na oddział intensywnej opieki medycznej. Głównymi czynnikami generującymi koszty były hospitalizacje oraz koszty ambulatoryjne, natomiast koszty związane z leczeniem były niższe.

Chorzy na CCA zgłaszają, że choroba ma wpływ na ich status zatrudnienia, a 37% chorych ocenia ten wpływ na znaczący bądź duży. Ogólny stopień niezdolności do pracy wyniósł aż 70,4%. Choroba ma również negatywny wpływ na opiekunów i najbliższą rodzinę chorych, którzy w związku z opieką oraz transportem chorych na leczenie, zgłaszają problem z wykonywaniem obowiązków zawodowych.

Warto zwrócić uwagę, że wiele dostępnych terapii, mimo stosunkowo niskich kosztów, oferuje ograniczoną skuteczność, a nowe celowane terapie, takie jak pemigatynib, mogą zwiększyć korzyści płynące z leczenia wśród chorych na CCA.

Dostępność w Polsce skutecznych terapii dedykowanych chorym na raka dróg żółciowych jest ograniczona. Finansowane leczenie I linii dedykowane chorym na CCA obejmuje jedynie durwalumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą gemcytabinę i cisplatynę (w ramach Programu lekowego B.5), a brak odpowiedzi przy stosowaniu tej terapii dotyczy ponad 70% chorych na zaawansowanego CCA. Wśród finansowanych opcji w co najmniej drugiej linii leczenia znajdują się wyłącznie chemioterapeutyki niezarejestrowane w leczeniu CCA, w tym m.in. 5-fluorouracyl, cisplatyna, gemcytabina oraz oksaliplatyna, stosowane w monoterapii bądź w skojarzeniu. Co istotne, chemioterapie stosowane w drugiej lub kolejnej linii leczenia często mają ograniczoną skuteczność i zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecane są u wszystkich chorych, niezależnie od stwierdzonego statusu mutacji.



Wartym uwagi jest fakt, iż schemat FOLFOX, jak i inne klasyczne chemioterapeutyki podaje się dożylnie w postaci wlewów, wymagających wizyt w szpitalu, co może ograniczać zarówno komfort chorych oraz dodatkowo obciążać ich opiekunów w związku z koniecznością wspierania chorych w zakresie transportu. Zastosowanie schematu FOLFOX wymaga od chorych 3-dniowej hospitalizacji w ramach każdego cyklu lub 2 wizyt ambulatoryjnych w celu podania leków w 1. dniu oraz założenia i zdjęcia pompy podającej fluorouracyl we wlewie ciągłym. Wprowadzenie leku podawanego doustnie umożliwiłoby prowadzenie leczenia w warunkach domowych oraz znacząco zwiększyłoby komfort chorego.

Osoby dorosłe z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacjami genu *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego obecnie nie mają możliwości skorzystania z refundowanej terapii celowanej, która potencjalnie może umożliwić uzyskanie trwałej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Warto dodać, że około 10% chorych na CCA charakteryzuje się wystąpieniem mutacji w obrębie genu *FGFR2*, a więc potencjalnie stanowiłoby grupę chorych kwalifikujących się do specjalistycznego leczenia.

W związku z tym istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba lecznicza w populacji chorych na CCA z fuzjami lub rearanżacjami genu *FGFR2*. Odpowiedzią na potrzeby tej populacji jest

produkt leczniczy Pemazyre®. Jest to terapia celowana podawana doustnie, podczas której znaczący odsetek chorych osiąga trwałą, obiektywną odpowiedź na leczenie.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Pemazyre®.

Pemigatynib jest inhibitorem kinazy *FGFR1*, *2* i *3*, który powoduje inhibicję fosforylacji *FGFR* i aktywności szlaku sygnałowego oraz zmniejsza żywotność komórkową komórek, w których występują zmiany genetyczne w obrębie *FGFR*, w tym mutacje punktowe, amplifikacje oraz fuzje i rearanżacje. Fuzje lub rearanżacje *FGFR2* są silnymi czynnikami onkogennymi i najczęstszymi zmianami w obrębie *FGFR*, występującymi w większości przypadków samodzielnie, w 10-16% raka z nabłonka wewnątrzwartrobowych przewodów żółciowych.

Pemigatynib jest jedynym zarejestrowanym lekiem z grupy inhibitorów kinazy *FGFR2*, stanowiącym odpowiednią terapię celowaną u chorych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*. Co więcej, w przeciwieństwie do klasycznej chemioterapii, lek ten podawany jest doustnie.

Zgodnie z *ChPL Pemazyre®* zalecana dawka dla dorosłych na CCA wynosi 13,5 mg w postaci doustnej przyjmowana raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Jako komparatory dla leku Pemazyre® wskazano **schemat chemioterapeutyczny FOLFOX**.

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej dla leku Pemazyre® (pemigatynib) stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA po niepowodzeniu co najmniej 1. linii leczenia ogólnoustrojowego, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

METODYKA

Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Pemazyre® (pemigatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*FGFR2*) u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Pemazyre[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*FGFR2*), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego [ChPL Pemazyre[®]].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Pemazyre[®] (pemigatynib, PEM) stosowanego w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Pemazyre[®].

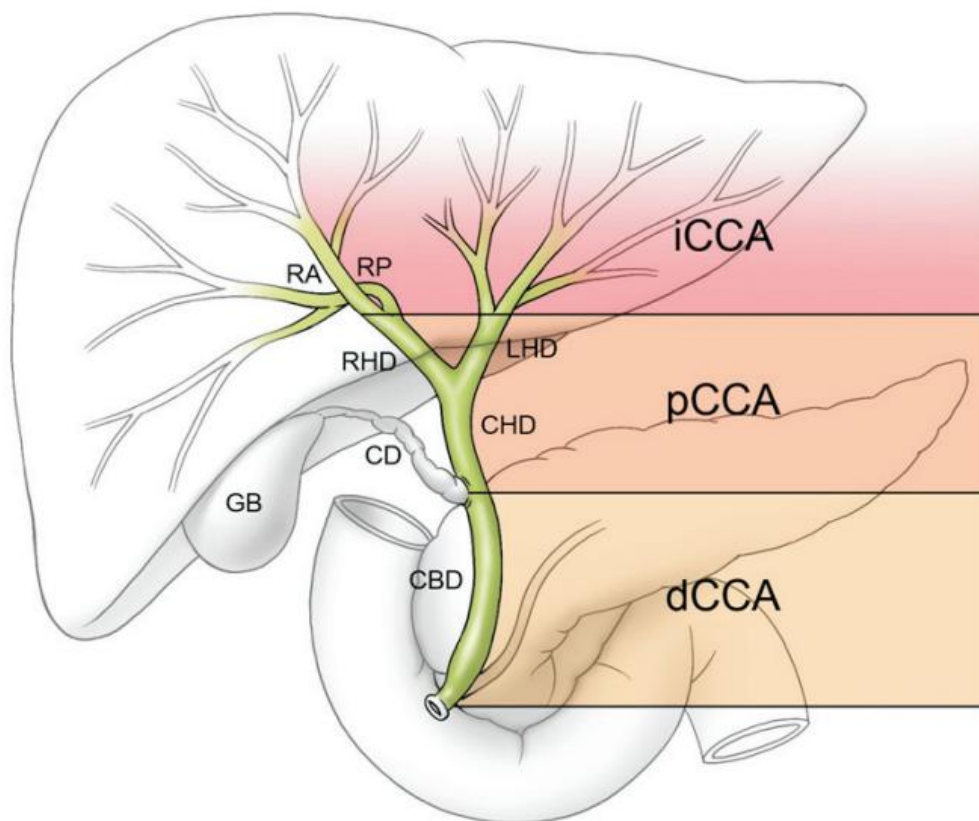
3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak dróg żółciowych (CCA) obejmuje wszystkie nowotwory pochodzące z nabłonka dróg żółciowych, niezależnie od ich lokalizacji. Rak dróg żółciowych może być klasyfikowany na raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych (iCCA), przywnękowych (pCCA) i dystalnych (dCCA). Nowotwory iCCA są zlokalizowane w okolicy odgałęzienia lewego i prawego przewodu wątrobowego. Z kolei nowotwory przywnękowe są zlokalizowane między gałęziami wtórnymi prawego i lewego przewodu wątrobowego i przewodem wątrobowym wspólnym, natomiast nowotwory dystalne powstają z zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (od przewodu żółciowego wspólnego do brodawki Vateriego, nie włączając jej) [Blechacz 2017].

Wskazanie raka dróg żółciowych obejmuje następujące kody ICD-10: C22.1 (rak przewodów wewnątrzwątrobowych), C24.0 (nowotwór złośliwy dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych) oraz C24.9 (nowotwór złośliwy dróg żółciowych, umiejscowienie nieokreślone) [Klasyfikacja ICD-10].

Na poniższym rysunku przedstawiono klasyfikację CCA według lokalizacji.

Rysunek 1.
Klasyfikacja raka dróg żółciowych wg lokalizacji



Źródło: *Blechacz 2017*

Skróty: CD – przewód pęcherzykowy; CHD – wspólny przewód wątrobowy; dCCA – rak dróg żółciowych dystalnych; GB – pęcherzyk żółciowy iCCA – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; LHD – lewy przewód wątrobowy; pCCA – rak dróg żółciowych przywęnekowych; RA – prawy przedni przewód segmentowy; RHD – prawy przewód wątrobowy; RP – prawy tylny przewód segmentowy.

Stopień zaawansowania nowotworów dróg żółciowych, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), określa się na podstawie systemu klasyfikacji nowotworów złośliwych opracowanego przez związek na rzecz międzynarodowej kontroli raka (UICC). Klasyfikacja jest specyficzna dla każdego z podtypów CCA [ESMO 2023].

W poniższej tabeli przedstawiono opis etapów zaawansowania CCA.

Tabela 1.
Klasyfikacja guzów dróg żółciowych w oparciu o ocenę guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz odległych przerzutów

Etap	Definicja		
	iCCA	pCCA	dCCA
Guz pierwotny (T)			
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony		
T0	Brak dowodu na obecność guza pierwotnego		
Tis	Rak <i>in situ</i> (guz wewnątrzprzewodowy)	Rak <i>in situ</i>	
T1	n/d	Guz ograniczony do przewodu żółciowego, rozprzestrzeniający się aż do warstwy mięśniowej lub tkanki włóknistej	Guz nacieka ścianę przewodu żółciowego na głębokość <5 mm
T1a	Pojedynczy guz o największym wymiarze ≤5 cm, bez naciekania naczyń	n/d	
T1b	Pojedynczy guz o największym wymiarze >5 cm, bez naciekania naczyń	n/d	
T2	Pojedynczy guz z naciekaniami naczyń wewnątrzwątrobowych lub liczne guzy, z naciekaniami naczyń lub bez	n/d	Guz nacieka ścianę przewodu żółciowego na głębokość 5-12 mm
T2a	n/d	Guz nacieka poza ścianę przewodu żółciowego, do otaczającej tkanki tłuszczowej	n/d
T2b	n/d	Guz nacieka sąsiednią część miększu wątroby	n/d
T3	Guz perforujący otrzewną trzewną	Guz nacieka jednostronnie gałęzie żyły wrotnej lub tętnicy wątrobowej	Guz nacieka ścianę przewodu żółciowego na głębokość >12 mm
T4	Guz obejmujący lokalne struktury poza wątrobowe poprzez bezpośrednie naciekanie wątroby	Guz nacieka główną żyłę wrotną lub jej odgałęzienia obustronnie; lub tętnicę wątrobową wspólną; lub jednostronne radykalne drogi żółciowe drugiego rzędu z zajęciem przeciwstronnej żyły wrotnej lub tętnicy wątrobowej	Guz obejmuje oś trzewną, tętnicę kręzkową górną i/lub tętnicę wątrobową wspólną
Regionalne węzły chłonne (N)			
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych		
N1	Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Przerzuty do 1-3 regionalnych węzłów chłonnych	
N2	n/d	Przerzuty do ≥4 regionalnych węzłów chłonnych	

Etap	Definicja		
	iCCA	pCCA	dCCA
Odległe przerzuty (M)			
M0	Brak odległych przerzutów		
M1	Obecność odległych przerzutów		
Klasyfikacja wg UICC*			
0	n/d	Tis, N0, M0	
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0	
IA	T1a, N0, M0	n/d	
IB	T1B, N0, M0	n/d	
II	T2, N0, M0	T2a/T2b, N0, M0	n/d
IIA	n/d		T1, N1, M0 lub T2, N0, M0
IIB	n/d		T2/T3, N1, M0 lub T3, N0, M0
IIIA	T3, N0, M0	T3, N0, M0	T1/T2/T3, N2, M0
IIIB	T3, N0, M0 lub jakikolwiek T, N1, M0	T4, N0, M0	T4, jakikolwiek N, M0
IIIC	n/d	Jakikolwiek T, N1, M0	n/d
IV	Jakikolwiek T, jakikolwiek N, M1	n/d	Jakikolwiek T, jakikolwiek N, M1
IVA	n/d	Jakikolwiek T, N2, M0	n/d
IVB	n/d	Jakikolwiek T, jakikolwiek N, M1	n/d

Źródło: ESMO 2023

*określa stopień zaawansowania nowotworu w zależności od zaawansowania guza pierwotnego (T), zaangażowania węzłów chłonnych (N) oraz obecności przerzutów (M)

Fuzje lub inne rearanżacje *FGFR2*

U części chorych wykrywa się mutacje genetyczne, charakterystyczne dla CCA, w tym m.in. fuzje lub inne rearanżacje genu *FGFR2* [EASL-ILCA 2023]. Rearanżacje genów to mutacje w genomie, takie jak duplikacja, delecja, insercja, inwersja czy translokacja, o odmiennym charakterze w porównaniu do tradycyjnych doborów par zasad w genomie zgodnie z teorią Watsona-Cricka [Gu 2008]. Rearanżacje genu *FGFR2* mogą być dalej klasyfikowane jako fuzje, jeśli punkt przerwania genomu (ang. *breakpoint*) znajduje się w lokalizacji hotspot intronu 17 / eksonu 18, a partner genu jest znany bądź jest nowy, przewidywany zgodnie z ramką odczytu genu *FGFR2*. Innymi znanymi rearanżacjami są pęknięcia genomowe w punkcie hotspot poza ramką odczytu genu lub poza nicią oraz bez genu partnerskiego [Abou-Alfa 2020]. Mimo że zgodnie z klasyfikacją fuzje genów są podtypem rearanżacji

chromosomowych [Tuna 2020], w piśmiennictwie często używane jest wyrażenie „fuzje lub rearanżacje” [Abou-Alfa 2020, NCCN 2024].

3.3. Etiologia i patogeneza

Nowotwory dróg żółciowych są klasyfikowane jako tworzące masę guza, naciekające okołoprzewodowo lub wewnątrzprzewodowo-brodawkowate. Wewnątrzwątrobowe CCA przeważnie tworzą masę guza, podczas gdy pCCA zazwyczaj naciekają okołoprzewodowo. Histopatologicznie, 90% do 95% przypadków CCA to gruczolakoraki o stopniu zróżnicowania umiarkowanym do słabego [Blechacz 2017].

Biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność wewnątrz- i międzynowotworową podtypów CCA, jest wysoce prawdopodobne, że CCA pochodzą z różnych typów komórek, w tym komórek macierzystych/progenitorowych wątroby, linii cholangiocyty i hepatocytów na różnych etapach różnicowania oraz komórek macierzystych z gruczołów okołożółciowych [Rodrigues 2021].

Przywnękowe CCA powiązane z przednowotworowymi zmianami pojawiającymi się w nabłonku powierzchniowym i gruczołach wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W związku z powyższym przypuszcza się, że pCCA i dCCA prawdopodobnie pochodzą z cholangiocyty wydzielających mucynę i/lub gruczołów okołożółciowych zlokalizowanych w przewodach żółciowych wnęki [Rodrigues 2021]. W przypadku iCCA wyróżnia się 2 podtypy histologiczne, które mogą powstawać z różnych komórek. Podtyp histologiczny z dużych przewodów żółciowych (śluzowych) wykazuje podobieństwo do pCCA pod względem immunohistochemicznym oraz ekspresji genów. Natomiast podtyp iCCA z małych przewodów żółciowych (mieszanych) ma profil podobny do mucyno-ujemnych cholangiocyty sześciennych, w tym komórek progenitorowych wątroby, które mogą różnicować się zarówno w hepatocyty, jak i cholangiocyty, i są obecne w małych wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych. [Rodrigues 2021].

Analizy genomycznego i transkryptomowego obrazu anatomicznych podtypów raka dróg żółciowych wykazały, że profile molekularne różnią się w przypadku iCCA i p/dCCA. Fuzje genu *FGFR2* występują niemal wyłącznie u chorych na iCCA w porównaniu z CCA o innym umiejscowieniu. W wielu badaniach dot. genotypowania guzów w CCA, częstość występowania fuzji w obrębie genu *FGFR2* w iCCA szacuje się na około 10-15% [Goyal 2021], jednak w literaturze można również znaleźć dane świadczące o tym, że może ona sięgać

nawet 50% [Kayhanian 2017]. Inne najczęstsze mutacje genetyczne związane z iCCA występują w genach kodujących *IDH*¹ 1/2 czy *ARID1A*, podczas gdy p/dCCA są najczęściej związane z mutacjami w genach *KRAS* czy *SMAD4* [Kayhanian 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie częstości występowania poszczególnych mutacji w iCCA i p/dCCA.

Tabela 2.
Podsumowanie częstości występowania mutacji w iCCA i p/dCCA

Mutacja genetyczna	Częstość występowania mutacji w podtypach CCA (%)	
	iCCA	p/dCCA
<i>IDH</i> 1/2	14-36	0
<i>BAP</i> 1	9-25	4-10
<i>KRAS</i>	9-24	40-47
<i>TP53</i>	3-38	18-45
<i>PBRM1</i>	11-17	4-11
<i>ARID1A</i>	11-36	5-16
Amplifikacja <i>EGFR</i>	7	0
<i>HER2</i>	0-2	0-20
Nadekspresja <i>VEGF</i>	42	31
<i>PIK3CA</i>	4-6	9
<i>BRAF</i>	4-22	6
Translokacja <i>FGFR</i>	6-50	0-5
Amplifikacja <i>MCL1</i>	16-21	b/d
<i>PTEN</i>	1-11	4
<i>FBXW7</i>	1-6	4-15
<i>CDK6</i>	7	b/d
<i>CDKN2A</i>	7	15
<i>BRCA</i> 1/2	4	b/d
<i>SMAD4</i>	1-4	11-25
<i>mTOR</i>	26	40

Źródło: Kayhanian 2017

Głównymi czynnikami ryzyka CCA są choroby wątroby, pęcherzyka żółciowego i otaczających tkanek (w tym pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, marskość wątroby, wirusy hepatotropowe, a także pasożyty wątroby i dróg żółciowych i kamica wątroby) [ESMO 2023,

¹IDH – dehydrogenaza izocytrynianowa

Blechacz 2017]. Zapalenie dróg żółciowych spowodowane tymi chorobami, może zwiększyć częstość występowania mutacji onkogennych prowadzących do powstania komórek złośliwych. Jako potencjalne czynniki ryzyka wymienia się także regularne spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, zabiegi drenażu żółciowego oraz ekspozycję na toksyny (np. dioksyny, polichlorek winylu) [Blechacz 2017]. Co więcej, cukrzyca, otyłość oraz stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych zostały powiązane ze wzrostem ryzyka iCCA odpowiednio o 81%, 62% i 62% [ESMO 2023].

Co istotne, zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia CCA z fuzją w obrębie genu *FGFR2* u młodych kobiet [Javle 2016].

3.4. Rozpoznawanie

W związku z bezobjawowym lub niespecyficznym charakterem choroby od 19% do 43% chorych na iCCA jest rozpoznawanych przypadkowo [Blechacz 2017]. Obrazowanie jest niezbędne do wykonania rozpoznania, gdyż rozpoznanie cytologiczne czy histologiczne może być trudne. Jest też niezbędne do oceny zaawansowania choroby. W ramach obrazowania należy ocenić stopień niedrożności dróg żółciowych, naciekanie wątroby, naczyń i węzłów chłonnych i obecność przerzutów. Zaleca się, aby stosować obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), a w celu wykrycia przerzutów – przekrojowe badanie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z wielofazowym obrazowaniem wątroby [ESMO 2023].

Nie ma specyficznego badania krwi umożliwiającego rozpoznanie CCA, jednak w zaawansowanej chorobie występują niespecyficzne markery złośliwości, obejmujące odchylenia od normy dot. albuminy, wskaźnika sedymentacji erytrocytów (OB), białka C-reaktywnego i hemoglobiny [Khan 2012].

W rozpoznaniu różnicowym zaleca się ocenę funkcji wątroby oraz obecności innych chorób wątroby lub dróg żółciowych, aby wykluczyć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C, niealkoholową chorobę wątroby (w tym niealkoholowe stłuszczenie wątroby lub niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), a także choroby autoimmunologiczne, takie jak zapalna choroba jelit, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych lub pierwotne zapalenie dróg żółciowych [ESMO 2023]. Wykonanie biopsji powinno być rozważone przy rozpoznaniu różnicowym iCCA i pierwotnych nowotworów wątroby [Blechacz 2017].

Analiza molekularna

W przebiegu zaawansowanego CCA, które kwalifikuje się do leczenia ogólnoustrojowego, powinno się wykonać analizę molekularną. Preferowane jest równoległe sekwencjonowanie kilku genów przy użyciu ukierunkowanego sekwencjonowania nowej generacji (NGS) [ESMO 2023]. Jednym z takich testów jest zatwierdzony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) test diagnostyczny FoundationOne® CDx, który umożliwia wykrycie mutacji w aż 324 genach, w tym w genach zidentyfikowanych jako odpowiedzialne za rozwój CCA, np. *FGFR2*, [Foundation Medicine 2024, FDA 2017]. Przy niewystarczającej ilości tkanki guza można rozważyć biopsję płynną z bezkomórkowego krążącego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Panel genów powinien obejmować odpowiednie regiony DNA kodujące *IDH1*, receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (*HER2/neu*) i *BRAF* w celu przetestowania mutacji *hotspot* [ESMO 2023].

Zgodnie z decyzją Prezesa AOTMiT, w Polsce finansowanie „Badania kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” jest zalecane w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pod warunkiem doprecyzowania wskazań, w których badanie będzie stosowane [AOTMiT 2023].

Aktualnie metoda sekwencjonowania NGS jest finansowana w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych jako złożone (6-40 amplifikonów) oraz zaawansowane badanie genetyczne (>40 amplifikonów). Zgodnie z zarządzeniem Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z późniejszymi zmianami jest to świadczenie wyspecjalistyczne, realizowane w leczeniu szpitalnym oraz jako opcje dostępne w trybie ambulatoryjnym w ramach badania archiwalnego (pobranego w ramach wcześniejszej hospitalizacji). W ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych możliwe jest także przeprowadzenie m.in. badań genetycznych przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), sekwencjonowania Sangera, metody prążkowej, analiz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH)/niefluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ISH) oraz profilu ekspresji genów (GEP). Warto zaznaczyć, że od 1 lipca 2025 roku, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 48/2025/DSOZ badania genetyczne metodą FISH oraz NGS we wskazaniach ICD-10: C22.1, C23 i C24 są finansowane ze środków publicznych [Zarządzenie 2025].

Fuzje obejmujące gen *FGFR2* powinny być badane na poziomie RNA przy użyciu metody panelowej, która umożliwi zidentyfikowanie transkryptów partnerów fuzyjnych. Podejście to powinno być połączone z równoległym testowaniem DNA w celu zidentyfikowania punktów przerwania, które obejmują głównie eksony 17 i 18 genu *FGFR2*. Status niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) można ocenić za pomocą testu immunohistochemicznego (IHC) [ESMO 2023].

Dodatkowo warto wspomnieć o antygenie węglowodanowym (CA) 19-9 w surowicy, który jest markerem niespecyficznym. Może on być podwyższony u chorych na CCA i inne nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego, a także w niektórych niezłośliwych stanach, takich jak niedrożność dróg żółciowych. Wyraźnie podwyższone poziomy CA 19-9 są związane z gorszym rokowaniem, a marker ten może być również przydatny do oceny odpowiedzi na leczenie. Należy jednak zauważyć, że część populacji jest niezdolna do produkcji CA 19-9, co uniemożliwia zastosowanie tego testu [ESMO 2023].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny CCA jest niespecyficzny, u większości chorych rozpoznanie następuje w późnych etapach choroby [Blechacz 2017]. Najczęściej występującymi objawami są zmęczenie (87,3% chorych), lęk (87,3%), ból brzucha lub niestrawność (76,9% chorych) oraz utrata apetytu (63,1% chorych), a najbardziej obciążającymi w ocenie chorych – ból brzucha lub niestrawność [Somjaivong 2011]. Żółtaczka dotyczy przeważnie tylko chorych na p/dCAA [Yusoff 2012]. W miarę postępu choroby, mogą pojawiają się niespecyficzne objawy, takie jak złe samopoczucie, nocne poty, utrata masy ciała czy anoreksja [Yusoff 2012, Blechacz 2017].

W badaniu ankietowym przeprowadzonym na 707 chorych na CCA, średni czas od pojawienia się objawów do rozpoznania wyniósł aż 22 miesiące. U 35% chorych pierwsze rozpoznanie było błędne [Bibeau 2024]. Warto zaznaczyć, że rozpoznanie na zaawansowanym etapie choroby wiąże się z niepomyślnym rokowaniem [Blechacz 2017] oraz zmniejszeniu przeżywalności [Haddadi 2024].

Co więcej, w analizie przeprowadzonej od 1997 do 2018 roku, obejmującej 370 chorych na iCCA, aż u połowy chorych wykryto przerzuty (na początku badania bądź w czasie okresu obserwacji). Przerzuty najczęściej zlokalizowane były w płucach (28% chorych), otrzewnej (22% chorych) i kościach (14% chorych). Zidentyfikowano także przerzuty w nadnerczach, mózgu, śledzionie oraz tkankach miękkich/skórze. Po wykryciu przerzutów przeżywalność jest niska, a średnia długość przeżycia całkowitego (OS) nie różni się znacząco w zależności od umiejscowienia i zawierała się w zakresie od 4,5 do 5,3 miesięcy [Hahn 2020].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie chorych na CCA zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania oraz od lokalizacji guza pierwotnego [Cha 2007]. W związku z utajnionym rozwojem nowotworu i późnym rozpoznaniem, chorzy najczęściej są w zaawansowanym stadium choroby, a wskaźniki przeżycia są niskie [Mihalache 2010]. Biorąc pod uwagę powyższe czynniki, rokowanie jest złe, a pięcioletnie przeżycie wynosi 7-20% [Qurashi 2023].

Resekcja to jedyna opcja całkowitego wyleczenia CCA [Mavros 2014]. Natomiast u większości chorych na CCA rozpoznaje się chorobę z przerzutami regionalnymi lub chorobę uogólnioną (75% chorych w Polsce na rok 2020). Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) nawet jeśli zostanie przeprowadzona resekcja, w czasie 22 mies. od zabiegu dochodzi do nawrotu u ponad 70% chorych [KRN 2023], co wskazuje na konieczność zwiększania dostępności skutecznych terapii na CCA.

Co istotne, w populacji azjatyckiej odnotowano największe ryzyko zgonu w porównaniu do innych ras, niezależnie od płci. Wynika to najprawdopodobniej ze zwiększonej chorobowości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz C, a także zakażeń przywrą wątrobowo-żółciową, zwiększoną częstością występowania cukrzycy typu 2 oraz kamicy wątrobowej, które są znanymi czynnikami ryzyka CCA [Yao 2016]. W związku z tym ograniczeniem, populacja azjatycka nie jest rozpatrywana jako odpowiednia do włączenia w zakres niniejszej analizy.

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Obrazowanie

Monitorowanie postępów choroby opiera się na ocenie guza oraz jego przerzutów. Wskazuje się także na konieczność oceny stopnia niedrożności dróg żółciowych, zajęcia wątroby, naczyń i węzłów chłonnych. W celu monitorowania postępów choroby powinno się stosować MRI oraz TK klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy. Można także zastosować ultrasonografię endoskopową oraz biopsję [ESMO 2023]

Monitorowanie postępów choroby według Programu lekowego B.5.

Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.5. *Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)*, obejmującego I linię leczenia CCA, w celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (RECIST): tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 3 miesiące [Obwieszczenie MZ].

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno się monitorować na podstawie:

- oceny odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
- stabilizacji (SDi) lub progresji choroby (PD);
- czasu przeżycia całkowitego (OS) i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) [Obwieszczenie MZ].

Pozostałe metody monitorowania postępów choroby

Spośród badań krwi stosowanych w rozpoznaniu CCA należy wyróżnić ocenę funkcjonowania wątroby [ESMO 2023]. W zaawansowanej chorobie obserwuje się także niespecyficzne markery złośliwości, takie jak odchylenia od normy dot. stężeń albuminy, OB, białka C-reaktywnego i hemoglobiny [Khan 2012]. W celu monitorowania postępów choroby można wykonać pomiar CA 19-9. Chociaż nie jest to marker specyficzny dla CCA, wyraźnie podwyższone poziomy CA 19-9 są związane z gorszym rokowaniem [ESMO 2023].

3.6. Epidemiologia

Rak dróg żółciowych jest drugim najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby po raku wątrobowokomórkowym i odpowiada za ok. 15% zachorowań z tej grupy nowotworów [Rodrigues 2021].

Zgodnie z raportem KRN w Polsce nowotwory dróg żółciowych stanowią ok. 1% zachorowań oraz 2,5% zgonów ogółem. Na nowotwory w obrębie dróg żółciowych w 2019 roku zachorowało 1 720 osób, a zgon dotknął 1 750 chorych. W 2019 roku świadczenia NFZ związane z rakiem dróg żółciowych otrzymało 2 216 osób [KRN 2024]. Zgodnie z analizą opublikowaną w 2023 roku, współczynnik zachorowalności standaryzowany wg wieku w Polsce wynosił 0,7 na 100 000 osób [Qurashi 2023].

Ryzyko wystąpienia nowotworów dróg żółciowych wzrasta liniowo z wiekiem po osiągnięciu 40. roku życia, a 85% tych nowotworów występuje po 60 r.ż. Zachorowalność oraz umieralność rosną wraz z wiekiem, jednak od dwóch dekad w Polsce obserwuje się malejący trend zachorowalności, zwłaszcza wśród kobiet. Średnia zmiana procentowa zachorowalności kobiet wynosi -3,2%, natomiast wśród mężczyzn: -1% [KRN 2023]. Z kolei globalne trendy obserwowane w ostatnich dekadach wskazują na zwiększanie zachorowalności związanej z CCA [Rodrigues 2021].

W analizie KRN dot. częstości występowania wszystkich typów nowotworów przewodów żółciowych (w tym raka pęcherzyka żółciowego i brodawki Vatera) w latach 2016-2020 wykazano, że nowotwór przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (kod ICD: C22.1) dotyczy 14% przypadków, natomiast nowotwór dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (kod ICD: C24.0) – 9% przypadków wszystkich nowotworów dróg żółciowych. W 17% przypadków nie określono dokładnej lokalizacji wyjściowej CCA (kod ICD: C24.9) [KRN 2023].

Zgodnie z wynikami badania *TOPAZ-1* brak odpowiedzi po zastosowaniu zalecanej oraz finansowanej w Polsce w ramach Programu Lekowego B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) I linii leczenia (tj. gemcytabina + cisplatyna + durwalumab) dotyczy ponad 70% chorych na zaawansowanego CCA [Oh 2022, Obwieszczenie MZ].

W przeglądzie dokumentacji opartej na analizie NGS dotyczącej chorych na CCA, u 10% z 321 chorych zidentyfikowano mutacje w obrębie genu *FGFR2*; byli to niemal wyłącznie chorzy na iCCA. Fuzje *FGFR2* stwierdzono u ok. 8% chorych [Jain 2016].

[REDACTED]

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA 2025] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.3) przedstawiono opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne stosowane w leczeniu CCA oraz opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie [REDACTED] oraz programu lekowego: B.5 Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C 23, C 24.0, C 24.1, C 24.8, C 24.9).

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na raka dróg żółciowych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujące standardy postępowania w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych oraz 1 dokument opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Spośród odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2022 roku, ponieważ najnowsze zalecenia prezentują najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy. Najnowsze wytyczne europejskie zaprezentowano z 2025 i 2023 roku, zatem odstąpiono od opisu wytycznych

włoskich oraz wytycznych hiszpańskich wydanych przed rokiem 2022 [CWG 2020, SEOM 2021].

W analizie uwzględniono także wytyczne PTOK z 2015 r. jako jedyne dostępne dla polskiego systemu ochrony zdrowia.

W przypadku gdy dokument wytycznych zawierał opis również innych wskazań niż CCA, np. raka pęcherzyka żółciowego, opis ten nie został uwzględniony poniżej.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
NCCN (wersja 2.2025)*	2025 [NCCN 2025]	Leczenie raka dróg żółciowych
ESMO*	2025 [ESMO 2025]	Leczenie raka dróg żółciowych
SEOM-GEMCAD-TTD*	2025 [SEOM-GEMCAD-TTD 2025]	Leczenie raka dróg żółciowych
BSG	2023 [BSG 2023]	Leczenie raka dróg żółciowych
EASL-ILCA	2023 [EASL-ILCA 2023]	Leczenie wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych
AHS	2023 [AHS 2023]	Leczenie raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego
Wytyczne polskie		
PTOK	2015 [PTOK 2015]	Leczenie nowotworów układu pokarmowego

*zaktualizowano w związku z uwagami zawartymi w piśmie DAS.423.1.3.2025

Leczenie raka dróg żółciowych zależne jest od stanu zaawansowania choroby, a także od zmian genetycznych powiązanych z guzem oraz wcześniej stosowanego leczenia.

Terapia miejscowo-regionalna

Zabiegi chirurgiczne, w tym resekcja, są zalecane dla chorych z operacyjnymi guzami bez przerzutów [NCCN 2025, EASL-ILCA 2023, AHS 2023]. Zgodnie z wytycznymi *NCCN 2025*,

² AHS – służba zdrowia w prowincji Alberta w Kanadzie; BSG – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; EASL-ILCA – europejskie stowarzyszenie badań nad wątrobą i międzynarodowe stowarzyszenie raka wątroby; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; GEMCAD – Hiszpańska Wielodyscyplinarna Grupa ds. Raka Przewodu Pokarmowego; TTD – Grupa ds. Leczenia Guzów Przewodu Pokarmowego; SEOM – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

wszyscy chorzy, niezależnie od tego, czy guz jest operacyjny oraz niezależnie od lokalizacji guza, mogą skorzystać również z radioterapii [NCCN 2025]. Przeszczepienie wątroby może być stosowane przy chorobie zlokalizowanej w wątrobie oraz przy równoczesnej przewlekłej chorobie wątroby [EASL-ILCA 2023, BSG 2023]. Dodatkowo, wśród opcji leczenia wskazuje się ablację, która może mieć zastosowanie przy niewielkich guzach (tj. $\leq 2\text{-}3\text{ cm}$) [EASL-ILCA 2023, NCCN 2025].

Leczenie ogólnoustrojowe

W pierwszej linii leczenia farmakologicznego nieoperacyjnego, zaawansowanego i przerzutowego raka dróg żółciowych, niezależnie od obecności mutacji genetycznych, zalecane jest stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią. Zgodnie z wytycznymi, standardem jest leczenie **durwalumabem + gemcytabiną + cisplatyną** bądź **pembrolizumabem + gemcytabiną + cisplatyną** [NCCN 2025, ESMO 2025, SEOM-GEMCAD-TTD 2025, AHS 2023]. Kolejne linie leczenia, które mogą być stosowane przez ogół chorych na CCA, bez rozróżnienia na obecność poszczególnych mutacji genetycznych, obejmują różne warianty chemioterapii, a zgodnie z najnowszymi wytycznymi preferowaną terapią jest schemat **FOLFOX**, tj. fluorouracyl (5-FU) + oksaliplatyna (OXA) + leukoworyna (LV)³ [NCCN 2025, ESMO 2025, SEOM-GEMCAD-TTD 2025, EASL-ILCA 2023, AHS 2023].

Co ważne, wszystkie wytyczne opublikowane w 2025 roku wskazują na konieczność przeprowadzenia **szczegółowych badań molekularnych** (np. badań NGS) u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, co pozwoliłoby na zastosowanie dedykowanych terapii celowanych u chorych w co najmniej II linii leczenia. W tej grupie chorych leczenie jest dostosowane do wykrytych mutacji genetycznych. Zatem w przypadku wykrycia mutacji w genie *FGFR2* (fuzji lub innych rearanżacji) najnowsze wytyczne jednoznacznie zalecają zastosowanie inhibitora *FGFR*, np. pemigatynibu, futybatynibu lub erdafitinibu [NCCN 2025, ESMO 2025, SEOM-GEMCAD-TTD 2025, EASL-ILCA 2023, AHS 2023].

³ Dane literaturowe wskazują zamiennie kwas folinowy jak i folinian wapnia. W wytycznych *ESMO 2023* wskazano jednoznacznie na stosowanie leukoworyny, jednak w wytycznych *NCCN 2024* nie określono wszystkich zalecanych składników schematu FOLFOX. W dalszej części analizy przyjęto, że schemat FOLFOX obejmuje leczenie fluorouracylem + oksaliplatną + leukoworyną.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi *NCCN 2025*, w czasie leczenia raka dróg żółciowych przy progresji choroby w ramach kolejnych linii można rozważyć stosowanie innych chemioterapeutyków zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, np. schemat FOLFIRI (fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan) lub gemcytabina, oksaliplatyna, kapecytabina (terapii zalecanych jako pierwsza linia leczenia) [*NCCN 2025*], jednak należy pamiętać, iż nie są to opcje dedykowane populacji z mutacją w genie *FGFR2*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 3.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka dróg żółciowych⁴

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
NCCN 2025 ⁵	<u>Testowanie fuzji genu <i>FGFR2</i> / innych aberracji szlaku <i>FGFR</i>:</u> • testy sekwencjonowania nowej generacji obejmujące gen <i>FGFR2</i>, w tym jego introny oraz testy FISH typu <i>break apart</i>; • testy cfDNA (krążące wolne DNA) – niektóre punkty przerywania fuzji mogą być wykrywalne, jednak czułość testu jest niższa w porównaniu do badań z oceną tkanki guza; • zalecane dla chorych na <u>nieoperacyjne lub przerzutowe</u> wewnątrzwątrobowe lub zewnątrzwątrobowe CCA. TERAPIA OGÓLNOUSTROJOWA <u>Terapia adjuwantowa (stosowana do 6 miesięcy):</u> Leczenie preferowane: • <u>kapecytabina</u> (kategoria 1). Pozostałe opcje leczenia: • gemcytabina + kapecytabina; • gemcytabina + cisplatyna; • 5-fluorouracyl; • gemcytabina. Terapie stosowane w skojarzeniu z radioterapią: • 5-fluorouracyl; • kapecytabina. <u>Pierwsza linia leczenia choroby nieoperacyjnej i przerzutowej:</u> Leczenie preferowane: • <u>durwalumab + gemcytabina + cisplatyna</u> (kategoria 1) – leczenie preferowane, jeśli chory nie kwalifikuje się do leczenia cisplatyną, można zastosować karboplatinę; leczenie zalecane u chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorem punktu kontrolnego, gdy terapia jest stosowana w kolejnych liniach leczenia, ponieważ brakuje danych dotyczących stosowania immunoterapii u chorych wcześniej leczonych inhibitorem punktu kontrolnego;

⁴ Przedstawiono wyłącznie wytyczne dot. raka dróg żółciowych. Nie opisywano wytycznych dot. raka woreczka żółciowego

⁵ Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	• <u>pembrolizumab + gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1)</u> – leczenie preferowane, leczenie zalecane u chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorem punktu kontrolnego, gdy terapia jest stosowana w kolejnych liniach leczenia, ponieważ brakuje danych dotyczących stosowania immunoterapii u chorych wcześniej leczonych inhibitorem punktu kontrolnego; Pozostałe opcje leczenia • gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1); • kapecytabina + oksaliplatyna; • FOLFOX (5-fluoracyl + oksaliplatyna + leukoworyna); • gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą; • gemcytabina + kapecytabina; • gemcytabina + oksaliplatyna; • 5-fluorouracyl; • kapecytabina; • gemcytabina; • terapia celowana – stosowana w uzasadnionych przypadkach (chorzy z potwierdzonymi mutacjami). <u>Kolejne linie leczenia dla raka dróg żółciowych przy progresji choroby:</u> Leczenie preferowane: • <u>FOLFOX (5-fluoracyl + oksaliplatyna + leukoworyna);</u> Pozostałe opcje leczenia • FOLFIRI (5-fluoracyl + irynotekan + leukoworyna); • liposomalny irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna (kategoria 2B) • regorafenib (kategoria 2B); • można rozważyć zastosowanie terapii wymienionych w ramach leczenia w I linii choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej (opisane powyżej). • terapia celowana – stosowana w uzasadnionych przypadkach (chorzy z potwierdzonymi mutacjami); • niwolumab (kategoria 2B) – stosowana w uzasadnionych przypadkach; <u>LECZENIE CELOWANE – stosowana w uzasadnionych przypadkach (chorzy z potwierdzonymi mutacjami)</u> Pierwsza linia leczenia choroby nieoperacyjnej i przerzutowej: • nowotwory wykazujące fuzję genu <i>NTRK</i>: entrektyninib / larotrektyninib / repotrektyninib. • nowotwory z wysoką niestabilnością molekularną (MSI-H) / niedoborem systemu naprawy niezgodności (dMMR): pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne). • nowotwory z wysokim obciążeniem mutacjami (TMB-H): niwolumab + ipilimumab (kategoria 2B). • nowotwory wykazujące fuzję genu przearanżowanego podczas transfekcji (<i>RET</i>): pralsetinib (kategoria 2B) / selpercatinib (kategoria 2B).

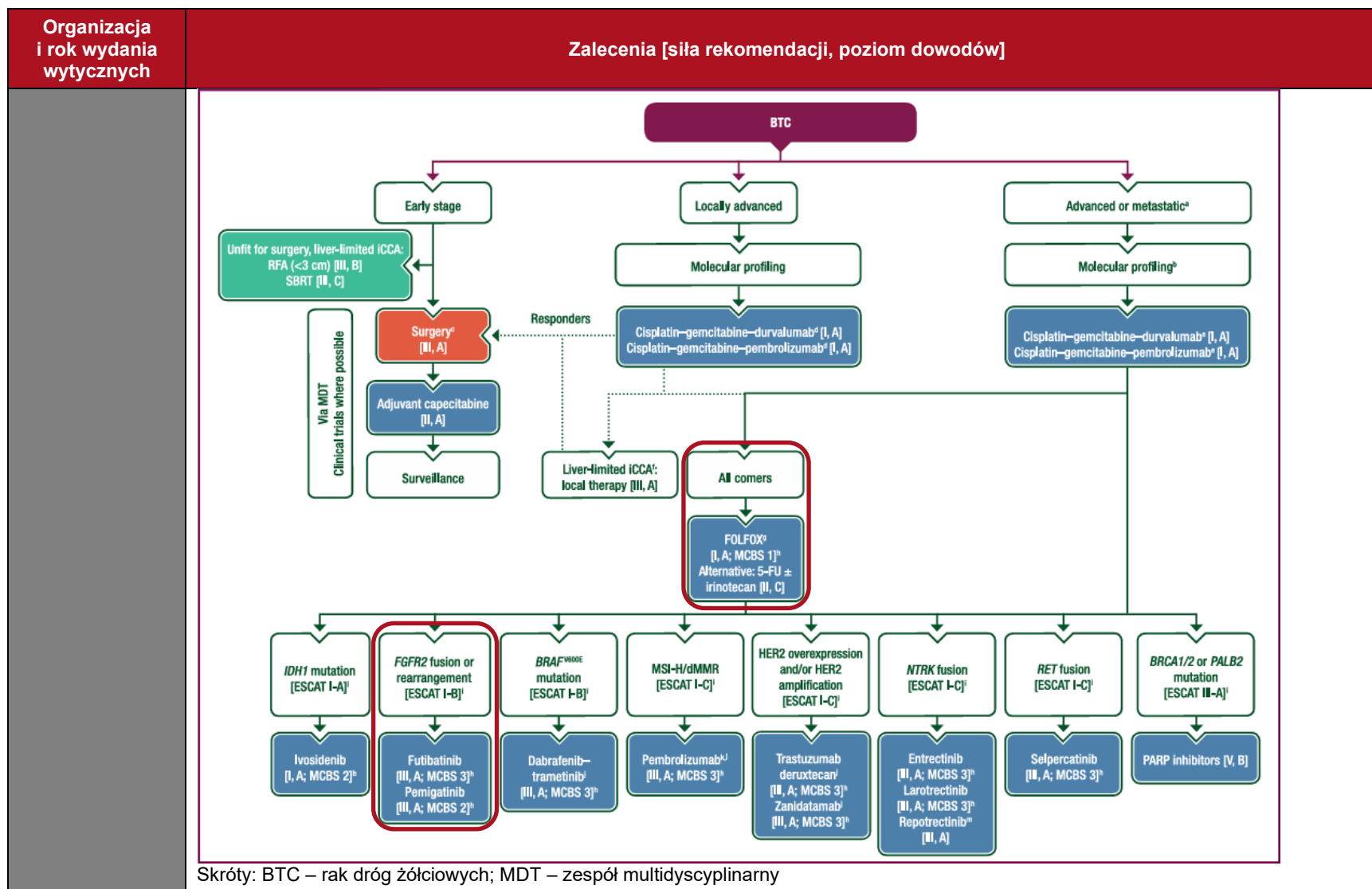
Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	Kolejne linie leczenia dla raka dróg żółciowych przy progresji choroby ⁶: • rak dróg żółciowych z fuzjami lub rearanżacjami genu <i>FGFR2</i>: ○ pemigatynib; ○ futybatynib; ○ erdafitinib; • nowotwory z fuzją genu <i>NTRK</i>: entrectinib / larotrectinib / repotrectinib; • nowotwory MSI-H/dMMR: pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne; brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego) / dostarlimab-gxly (kategoria 2B; brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego)⁷; • nowotwory TMB-H: niwolumab + ipilimumab (brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego)⁸ / pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne); • nowotwory z mutacją <i>BRAF</i> V600E: dabrafenib + trametinib; • rak dróg żółciowych z mutacjami <i>IDH1</i>: ivosidenib (kategoria 1); • nowotwory <i>HER2</i>-dodatnie: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+); trastuzumab + pertuzumab; tucatinib + trastuzumab (zatwierdzony lek biopodobny może być zamiennikiem trastuzumabu), zanidatamab-hrii (IHC3+); • nowotwory z fuzją genu <i>RET</i>: selpercatinib, pralsetinib (kategoria 2B); • nowotwory z mutacją <i>KRAS</i> G12C: adagrasib; Leczenie miejscowo-regionalne: • <u>terapia arterialna/lokoregionalna (ablacja, terapie nakierowane na tętnice, radioterapia) – chorzy na iCCA, nie będący kandydatami do leczenia chirurgicznego lub przejścia na inne leczenie:</u> ○ ablacja – chorzy z małymi, pojedynczymi guzami (<3 cm); ○ terapie nakierowane na tętnice w skojarzeniu z terapią ogólnoustrojową – chorzy z ograniczoną chorobą pozawątrobową (węzeł chłonny wewnątrz ≤3 cm lub ≤5 guzków płucnych każdy ≤1 cm); ○ radioterapia – wszystkie guzy (w tym nieoperacyjne i pooperacyjne), niezależnie od lokalizacji; dawkowanie w oparciu o zdolności do spełnienia ograniczeń narządów i podstawowej funkcji wątroby; odpowiednia do kontroli objawów w opiece paliatywnej (guz pierwotny oraz przerzuty); ○ chemioterapia infuzyjna do tętnicy wątrobowej (z chemioterapią ogólnoustrojową lub bez) może być stosowana w ramach badań klinicznych lub w doświadczonych ośrodkach u starannie wyselekcjonowanych chorych;

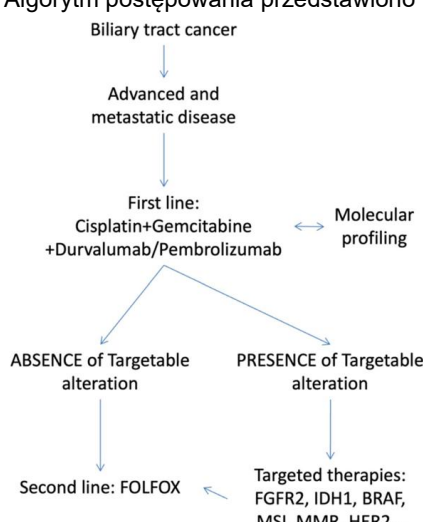
⁶ Wybór leczenia zależy od czynników klinicznych, w tym od wcześniejszego schematu leczenia/środka leczniczego, wyników badań molekularnych somatycznych i stopnia dysfunkcji wątroby.

⁷ Leczenie zalecane przy nowotworach nawracających lub zaawansowanych z progresją w czasie lub po wcześniejszym leczeniu, dla których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia

⁸ Dla chorych opornych na standardowe leczenie lub dla których nie są dostępne standardowe opcje leczenia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
ESMO 2025	• <u>zabiegi chirurgiczne</u>: resekcja wątroby z negatywnym marginesem – zalecane u chorych z chorobą potencjalnie operacyjną. Terapia ogólnoustrojowa: • chemioterapia I linii: ○ cisplatyna + gemcytabina + durwalumab [I, A]; ○ cisplatyna + gemcytabina + pembrolizumab [I, A]; ○ operacja ratunkowa lub leczenie miejscowe powinny być rozważone u chorych odpowiadających na leczenie, którzy początkowo mieli chorobę nienadającą się do operacji [III, A]; • kolejne linie leczenia: ○ FOLFOX – stanowi standard leczenia u chorych po niepowodzeniu terapii cisplatyna + gemcytabina + durwalumab / cisplatyna + gemcytabina + pembrolizumab [I, A; MCBS: 1 – wskazanie raka dróg żółciowych nieokreślone formalnie]; ○ 5-fluorouracyl ± irynotekan – leczenie alternatywne [II, C]. Terapia celowana: • <u>rak dróg żółciowych z fuzją genu <i>FGFR2</i> oraz progresją po ≥1 linii terapii ogólnoustrojowej</u>: ○ pemigatynib [III, A; MSBS: 2; ESCAT: I-B]; ○ futybatynib [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-B]; • iwosidenib – zalecany jako kolejna linia leczenia CCA z mutacją <i>IDH1</i> oraz progresją po ≥1 linii terapii ogólnoustrojowej [I, A; MCBS: 2; ESCAT: I-A]; • dabrafenib + trametinib – zalecane w CCA z fuzją <i>BRAF</i> oraz progresją po ≥1 linii terapii ogólnoustrojowej [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-B]; • pembrolizumab – zalecany w CCA z MSI-H / dMMR oraz progresją lub nietolerancją wcześniejszego leczenia [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C]; • trastuzumab+deruksytekkan lub zanidatamab – zalecane w CCA z nadekspresją i/lub amplifikacją <i>HER2</i> oraz progresją po wcześniejszym leczeniu [obie terapie: III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C]; • inhibitory polimerazy poli (ADP-rybozy) – mogą być stosowane w CCA z mutacjami w genie <i>BRCA1/2</i> lub genie <i>PALB2</i> [V, B; ESCAT: II-A]; • inhibitory <i>NRTK</i> (entrektynib, larotrektytib, repotrektytib) – w CCA z fuzjami <i>NTRK</i> oraz progresją po wcześniejszym leczeniu [entrektynib i larotrektytib: III, A; MCBS: 3, repotrektytib: III, A; dla wszystkich ESCAT: I-C]; • selperkatynib – zalecany w CCA z fuzją <i>RET</i> oraz progresją po ≥1 linii terapii ogólnoustrojowej [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C]; Na poniższym rysunku przedstawiono algorytm leczenia raka dróg żółciowych. Czerwonymi ramkami oznaczono zalecenia dotyczące wnioskowanego wskazania. Szczegóły dot. poszczególnych etapów leczenia opisano powyżej.



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	Algorytm postępowania przedstawiono na schemacie poniżej:  <pre> graph TD A[Biliary tract cancer] --> B[Advanced and metastatic disease] B --> C[First line: Cisplatin+Gemcitabine +Durvalumab/Pembrolizumab] C <--> D[Molecular profiling] C --> E[ABSENCE of Targetable alteration] C --> F[PRESENCE of Targetable alteration] E --> G[Second line: FOLFOX] F --> H[Targeted therapies: FGFR2, IDH1, BRAF, MSI, MMR, HER2...] </pre> Terapia ogólnoustrojowa obejmuje: - w przypadku miejscowo zaawansowanej, nieresekcyjnej oraz przerzutowej choroby, standardem leczenia jest połączenie cisplatyny i gemcytabiny z inhibitorami punktów kontrolnych (I linia leczenia): - cisplatyna + gemcytabina + durvalumab [I, A]; - cisplatyna + gemcytabina + pembrolizumab [I, A]; - w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii lub cisplatyny, można rozważyć: monoterapię gemcytabiną [I, A], lub połączenie gemcytabiny z oksaliplatyną jako alternatywę [II, A]; - leczenie II linii u chorych bez zmian możliwych do leczenia terapią celowaną: - FOLFOX – stanowi standard leczenia [I, A]; - u osób, które nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego alternatywę stanowi monoterapia fluoropirymidynami (5-FU/LV lub kapecytabina), lub monoterapia tradycyjnym irinotekanem [II, B]; - w wyjątkowo wyselekcjonowanych przypadkach, można rozważyć terapię skojarzoną FOLFIRI [II, C]. - leczenie II linii u chorych kwalifikujących się do terapii celowanej: inhibitory FGFR (pemigatynib i futibatynib) są zalecane u chorych z fuzjami <i>FGFR2</i>, którzy przeszli progresję po co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii systemowej [III, A]; - iwosydenib jest zalecany u chorych z CCA i mutacją IDH1, którzy przeszli progresję po co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii systemowej [I, A];

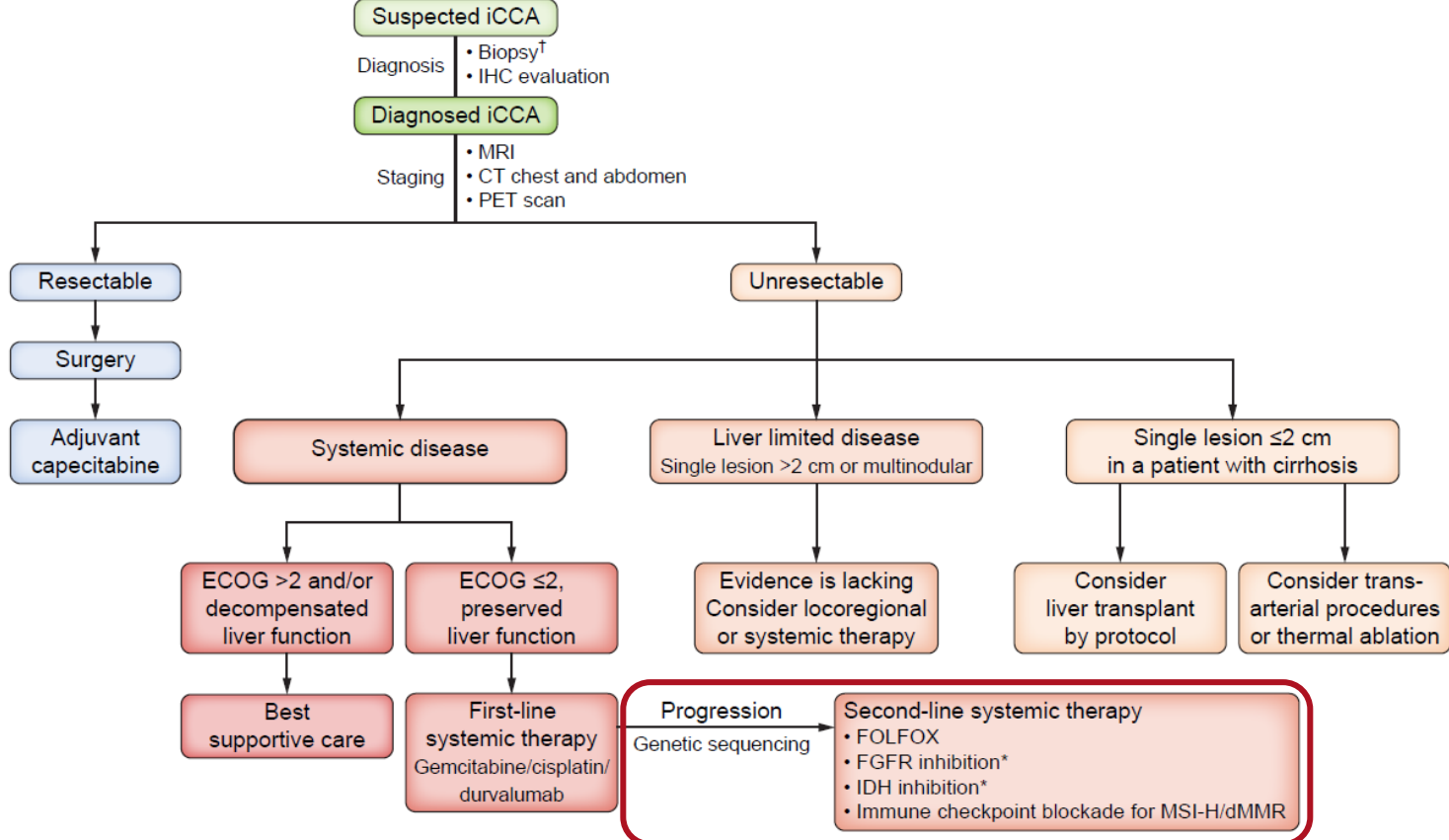
Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- o dabrafenib + trametynib jest zalecany w przypadku obecności mutacji <i>BRAF V600E</i> u chorych, którzy przeszli progresję po co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii systemowej [III, A]; - o pembrolizumab jest zalecany u chorych z MSI-H/dMMR, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia niezawierającego inhibitorów punktów kontrolnych [III, A] Może być również stosowany w przypadku wysokiego TMB (TMB >10 mutacji/Mb) [IV, A]; - o inhibitory NTRK (entrektynib lub larotrektyninib) są zalecane u chorych z fuzjami <i>NTRK</i>, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]; - o terapie ukierunkowane na <i>HER2</i> (trastuzumab–pertuzumab, trastuzumab–derukstekan, zanidatamab) mogą być rozważane u chorych z nadekspresją lub amplifikacją <i>HER2</i>, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]; - o selperkatynib może być rozważany u chorych z fuzjami <i>RET</i>, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]. • jako opcję leczenia można rozważyć udział w badaniach klinicznych.
BSG 2023	Chorych na CCA należy poddać analizie molekularnej⁹ jak najszybciej, a wyniki i opcje leczenia powinny zostać przeanalizowane przez doświadczonych lekarzy [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodu]. Terapia ogólnoustrojowa: • chemioterapia adjuwantowa (kapecytabina) – zalecane u chorych po zabiegu chirurgicznym na CCA, przez 24 tyg. [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; • chemioterapia neoadjuwantowa – rutynowe stosowanie u chorych na operacyjny CCA nie jest zalecane [silna rekomendacja, niska jakość dowodu]; • leczenie w I linii: zalecana jest cisplatyna + gemcytabina –zalecane u chorych na zaawansowanego raka dróg żółciowych; można dodać immunoterapię (jeśli jest zatwierdzona i dostępna, biorąc pod uwagę zakres korzyści i toksyczności) [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodu]; • terapia skojarzona – zalecana u chorych w odpowiednim stanie ogólnym po niepowodzeniu I linii terapii (zwłaszcza przy braku terapii celowanej) [umiarkowana rekomendacja, wysoka jakość dowodu]; Leczenie miejscowo-regionalne: • chemioradioterapia adjuwantowa – należy rozważyć przy pozawątrobowym raku CCA lub raku pęcherzyka żółciowego i z mikroskopowo dodatnią resekcją marginesu chirurgicznego (biorąc pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko) [umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu];

⁹ autorzy wytycznych BSG 2023 wydali rekomendację dotyczącą wykonywania badań molekularnych na podstawie opisanych badań m.in. dla pemigatynibu, infigatynibu i futybatynibu (mutacje *FGFR2*) czy iwosidenibu (mutacje *IDH1*, *PI3KCA*)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	• stereotaktyczna radioterapia ciała (SBRT) lub terapia wiązką protonów (PBT) – należy rozważyć przy miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym CCA i terapii systemowej (preferowane są nowoczesne techniki radioterapii) [umiarkowana rekomendacja, niska jakość dowodu]; • paliatywna radioterapia – należy rozważyć u osób z objawową chorobą przerzutową [umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; • SBRT – zalecana przy chorobie oligometastatycznej [umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; • wspomagająca ablacja radiowa dróg żółciowych i terapia dynamiczna nie są uważane za standard opieki dla chorych z wnątkową i dystalną CCA otrzymujących opiekę paliatywną [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodu]; • resekcja R0 jest jedyną całkowicie skuteczną opcją leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; • przeszczepienie wątroby – przy pCCA i przewlekłej chorobie wątroby (rozmiar <3 cm, brak dowodów choroby pozawątrobowej) wiąże się z długoterminowym przeżyciem bez choroby; przeszczepienie bez towarzyszącej choroby wątroby jest leczeniem eksperymentalnym [umiarkowana rekomendacja, wysoka jakość dowodu]; • przeszczepienie wątroby – przy wewnątrzwątrobowym CCA z towarzyszącą przewlekłą chorobą wątroby, uniemożliwiającą resekcję powinna być oceniana prospektywnie w ramach protokołu krajowego (monitorowanie i modyfikowanie kryteriów wielkości guza) [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; • terapia neoadjuwantowa – skuteczna w osiągnięciu kontroli choroby i przy wyborze chorych z największymi korzyściami z przeszczepienia [umiarkowana rekomendacja, niska jakość dowodu].
EASL-ILCA 2023	U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby zalecane jest wykonanie szczegółowych badań molekularnych w momencie rozpoznania [poziom dowodu – 5, słaba rekomendacja, konsensus] Terapia ogólnoustrojowa: • neoadjuwantowa chemioterapia ogólnoustrojowa – można rozważyć u chorych z technicznie trudną, operacyjną chorobą (jeśli prawdopodobne jest osiągnięcie resekcji R1) [poziom dowodu – 4, słaba rekomendacja, konsensus]; doustna fluoropirymidyną (kapecytabina lub S-1 [tegafur + 5-chloro-2,4-dihydroksypirydyna + oksonian potasu], terapia 6-mies.) – zalecana dla chorych po radykalnej resekcji iCCA [poziom dowodu – 2, silna rekomendacja, silny konsensus]; • chemioterapia I linii: ○ cisplatyna + gemcytabina ± durwalumab – zalecana dla chorych na nieoperacyjnego iCCA i dobrym stanem sprawności (wynik ECOG¹⁰ ≤2) [poziom dowodu – 1, silna rekomendacja, silny konsensus]; ○ gemcytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z S-1 – zalecana chorym na iCCA ze zmniejszonym stanem sprawności (np. ECOG 2), terapia charakteryzuje się porównywalną skutecznością i mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu do cisplatyny + gemcytabiny [poziom dowodu – 2, słaba rekomendacja, konsensus];

¹⁰ skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- chemioterapia II linii: FOLFOX – zalecane dla chorych na iCCA w dobrym stanie sprawności z progresją choroby podczas terapii pierwszego rzutu [poziom dowodu – 2, silne zalecenie, konsensus]; Terapia celowana: inhibitory <i>FGFR</i> – zalecane dla chorych na iCCA z fuzjami genu <i>FGFR2</i> lub innymi rearanżacjami po progresji w leczeniu standardową chemioterapią pierwszego rzutu [poziom dowodu – 2, silna rekomendacja, silny konsensus]; - leki blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego – można rozważyć dla chorych na iCCA z dMMR / MSI-H z progresją podczas leczenia pierwszego rzutu [poziom dowodu – 4, silne zalecenie, silny konsensus]; - iwosidenib – zalecany dla chorych na iCCA z mutacjami <i>IDH1</i> w dobrym stanie ogólnym z progresją podczas leczenia pierwszego rzutu [poziom dowodu – 2, silne zalecenie, konsensus]; - leki blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego – zalecane dla chorych na iCCA z dMMR / MSI-H w dobrym stanie sprawności z progresją choroby podczas terapii pierwszego rzutu, którzy nie otrzymywali durwalumabu w pierwszym rzucie [poziom dowodu – 2, silne zalecenie, konsensus]. Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm leczenia w wewnątrztrętrowym CCA. Czerwoną ramką zaznaczono leczenie wnioskowanej populacji.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	 Skróty: CT – tomografia komputerowa Leczenie miejscowo-regionalne: • resekcja wątroby – można rozważyć u wybranych chorych na wieloogniskowe, jednoplątowe iCCA [poziom dowodu – 4, słaba rekomendacja, konsensus]; • brak dowodów, by zastąpić leczenie miejscowo-regionalne i/lub ogólnoustrojowe resekcją u chorych na iCCA z makroskopowym zajęciem naczyń wątroby [poziom dowodu – 4, brak rekomendacji, konsensus]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- przeszczepienie wątroby – można rozważyć, u chorych w ramach badań klinicznych we wczesnym stadium iCCA (≤ 3 cm) w przebiegu marskości wątroby [poziom dowodu – 4, słaba rekomendacja, konsensus], w miejscowo zaawansowanym iCCA nie powinno być wykonywane poza badaniami klinicznymi [poziom dowodu – 4, słaba rekomendacja, konsensus]; - zabiegi przeztętnicze (selektywna radioterapia wewnętrzna, chemoembolizacja, chemioterapia wewnątrztętnicza) – może być leczeniem alternatywnym dla wybranych chorych nieoperacyjnych [poziom dowodu – 4, słabe zalecenie, konsensus]; - ablacja termiczna u chorych nieoperacyjnych lub nieoperacyjnych z pojedynczą zmianą iCCA < 2 cm: – jest bezpieczna i wykonalna [poziom dowodu – 4, słabe zalecenie, konsensus]; terapia radiacyjna zewnętrzną wiązką ablacyjną jako alternatywa do terapii ogólnoustrojowej – w związku z ograniczonymi dowodami nie możliwe jest wydanie zalecenia dla chorych na nieoperacyjnego iCCA, ograniczonego do wątroby [poziom dowodu – 4, brak rekomendacji, konsensus].
AHS 2023	Leczenie miejscowo-regionalne: - resekcja w zależności od rozległości zmian nowotworowych; - badania kliniczne wykazały zasadność zastosowania kapecytabiny po resekcji chirurgicznej u chorych na CCA; - u chorych nieoperacyjnych można założyć stent w przypadku niedrożności dróg żółciowych; - u chorych nieoperacyjnych można rozważyć radioterapię lub operację paliatywną. Leczenie ogólnoustrojowe (choroba nieoperacyjna lub z przerzutami): - opieka paliatywna w celu utrzymania i poprawy jakości życia; - durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przez 8 cykli, a następnie monoterapia durwalumabem – preferowana opcja leczenia [Poziom dowodów I, Siła rekomendacji A]; - gemcytabina + cisplatyna – alternatywna opcja terapeutyczna [Poziom dowodów I]; - FOLFOX [Poziom dowodów I, Siła rekomendacji A] lub pojedyncza fluoropirymidyna [Poziom dowodów II, Siła rekomendacji A] zalecane jako leczenie II linii po niepowodzeniu terapii gemcytabiną + cisplatyną; pemigatynib – zalecany jako leczenie II linii u chorych z fuzją lub inną rearanżacją <i>FGFR2</i> [Poziom dowodów III].
PTOK 2015	Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – leczenie chirurgiczne: - resekcja radykalna – możliwa u chorych w I i II stopniu zaawansowania; - drenaż dróg żółciowych jest wskazany u chorych przed operacją gdy występują objawy zapalenia dróg żółciowych lub jako postępowanie paliatywne; - przeszczepienie wątroby oraz chemioterapia przedoperacyjna pozostają metodami eksperymentalnymi. <u>Radioterapia:</u> - nie określono roli uzupełniającego napromieniania lub uzupełniającej chemioradioterapii u chorych po resekcji mikroskopowo radykalnej (R0); - u chorych po nieradykalnej mikroskopowo resekcji raka dróg żółciowych wykorzystanie pooperacyjnej uzupełniającej chemioradioterapii, po której następuje chemioterapia, może korzystnie wpływać na czas przeżycia, chociaż dane na to wskazujące pochodzą głównie z analiz retrospektywnych. Takie postępowanie należy rozważyć u chorych na raka pęcherzyka o zaawansowaniu guza powyżej T2 lub z cechą N+ (obecne przerzuty) oraz chorych na raka dróg pozawątrobowych po resekcji nieradykalnej (R1).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- zastosowanie śródoperacyjnej radioterapii dotyczy specyficznych sytuacji klinicznych (uzupełnienie doszczętności zabiegu chirurgicznego w guzach w stadium operacyjnym, lub leczenia paliatywnego w guzach w stadium nieoperacyjnym). Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: - radykalne leczenie wyłącznie u chorych z nowotworem operacyjnym (najczęściej resekcja płata wątroby); - paliatywna chemioterapia fluorouracylem, gemcytabiną, a także radiochemioterapia – po niedoszczętniej resekcji; - przeszczepienie wątroby – leczenie eksperymentalne, nie prowadzi do wyleczenia; - metody ablacyjne – termiczna ablacja wysokiej częstotliwości oraz chemoembolizacja tętnicza u chorych z przeciwwskazaniami do resekcji. Chemioterapia raka dróg żółciowych: - gemcytabina (1 000 mg/m² iv dzień 1. i 8.) w skojarzeniu z cisplatyną (25 mg/m² iv dzień 1. i 8.) co 21 dni – zalecana u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej; - chorzy z przeciwwskazaniem do podania cisplatyny – można rozważyć monoterapię gemcytabiną lub gemcytabiną w skojarzeniu z fluorouracylem; - rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana; - nie określono wartości systemowego leczenia uzupełniającego u chorych po resekcjach radykalnych; - u chorych po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych – można rozważyć zastosowanie uzupełniającej chemioradioterapii (zwykle fluorouracyl w monoterapii).

Poziom zaleceń i siła rekomendacji:

NCCN 2025

Siła rekomendacji:

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji

BSG 2023

Poziom dowodu:

Dowody wysokiej jakości - autorzy są pewni, że przedstawiony szacunek jest bardzo bliski prawdziwej wartości (istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania całkowicie zmienią przedstawione wnioski)

Dowody umiarkowanej jakości – autorzy są przekonani, że przedstawiony szacunek jest bliski prawdziwej wartości, ale możliwe jest również, że może się znacznie zmienić (dalsze badania mogą całkowicie zmienić wnioski).

Dowody niskiej jakości – autorzy nie są pewni szacowanego efektu, a prawdziwa wartość może być znacznie inna (dalsze badania prawdopodobnie całkowicie zmienią przedstawione wnioski)

Dowody bardzo niskiej jakości – autorzy nie mają żadnego zaufania do szacunku i prawdopodobnie prawdziwa wartość jest od niego znacznie inna (nowe badania najprawdopodobniej całkowicie zmienią przedstawione wnioski)

EASL-ILCA 2023

Poziom dowodu:

- 1 – przeglądy systematyczne (z homogenicznością) randomizowanych badań klinicznych (RCT); dalsze badania prawdopodobnie nie zmieniają pewności oszacowania korzyści i ryzyka
- 2 – RCT lub badania obserwacyjne o znaczących efektach lub przeglądy systematyczne badań niższej jakości; dalsze badania prawdopodobnie nie zmieniają pewności oszacowania korzyści i ryzyka
- 3 – przeglądy systematyczne badań niższej jakości (tj. nierandomizowanych, retrospektywnych); dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność szacunków korzyści i ryzyka
- 4 – badania serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne (ang. *case-control*) lub badania z historyczną grupą kontrolną (przegląd systematyczny uznaje się zazwyczaj za lepszy niż pojedyncze badanie); dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność szacunków korzyści i ryzyka
- 5 – opinia eksperta (rozumowanie oparte na mechanizmach); każde oszacowanie efektu jest niepewne

Poziom rekomendacji:

Oparty na dowodach, spójności badań, stosunku korzyści do ryzyka, preferencjach chorych, zobowiązaniach etycznych i wykonalności (słownictwo dla rekomendacji silnej – powinno się, zaleca się; dla rekomendacji słabej lub otwartej – można, sugeruje się)

ESMO 2025, SEOM-GEMCAD-TTD 2025 i AHS 2023

Poziom dowodu:

- I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności
- II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność
- III – badania prospektywne kohortowe
- IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. *case-control*)
- V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów

Siła rekomendacji:

- A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane
- B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane
- C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie
- D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nierekomendowane
- E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane

ESMO-MCBS: Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Wynik 4 i 5 świadczy o istotnej korzyści. Im niższy wynik tym niższa korzyść.

ESCAT – odnosi się tylko do zmian genomowych:

- I-A – dopasowanie zmiany do leku wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z randomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie zmiany do leku w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną poprawą punktu końcowego dotyczącego przeżycia
- I-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z prospektywnych, nierandomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną korzyścią, zgodnie z definicją ESMO-MCBS v1.1;
- I-C – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem leczenia, a dowody pochodzą z badań klinicznych dotyczących różnych typów nowotworów lub badań klinicznych koszyka wykazują korzyści kliniczne związane z dopasowaniem leku do zmiany, przy czym podobne korzyści obserwowano w różnych typach nowotworów

II-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z aktywnością przeciwnowotworową, a dowody z prospektywnych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje zwiększoną reakcją w przypadku leczenia dopasowanym lekiem, jednak obecnie nie ma dostępnych danych na temat punktów końcowych dotyczących przeżycia

III-A, podejrzewa się, że dopasowanie leku do zmiany poprawia wyniki u chorych ze specyficzną zmianą, ale w innym typie nowotworu, przy ograniczonych lub brakujących dowodach klinicznych dostępnych dla określonego typu nowotworu lub szeroko w różnych typach nowotworu

PTOK 2015 – brak wskazania konkretnych rekomendacji z podaniem poziomu dowodu i siły rekomendacji

3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) obecnie, wśród wymienionych opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne, w Polsce ze środków publicznych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacjami w obrębie genu *FGFR2* nie są finansowane żadne opcje terapeutyczne.

W ramach Programu lekowego B.5. finansowane jest leczenie zaawansowanego raka dróg żółciowych wśród dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem dróg żółciowych durwalumabem w skojarzeniu z finansowanymi w ramach katalogu chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną. Do programu kwalifikują się chorzy, którzy nie zostali wcześniej poddani leczeniu ogólnoustrojowemu, a także chorzy, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).

W ramach 2. lub kolejnych linii leczenia, spośród preferowanych terapii zalecanych dla chorych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, nie jest obecnie finansowany żaden produkt leczniczy.

W populacji ogólnej, niezależnie od występowania mutacji, w co najmniej 2. linii leczenia finansowane jest w Polsce schemat FOLFOX, obejmujący 5-fluorouracyl, oksaliplatynę oraz leukoworynę. Wśród innych opcji finansowanych w leczeniu raka dróg żółciowych, nie będących opcjami preferowanymi, należy wymienić: schemat FOLFIRI (fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan), irynotekan, kapecytabinę oraz paklitaksel stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu.

W poniższej tabeli przedstawiono leki wymieniane w wytycznych klinicznych jako potencjalnie zalecane w populacji chorych na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych.

Tabela 4

Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych wymienionych w wytycznych klinicznych w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych

Terapia ¹¹	Finansowanie we wskazaniu	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
Katalog chemioterapii		
5-fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Załącznik C.26 (nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, drogi żółciowe, nieokreślone) Poziom odpłatności: bezpłatny	w leczeniu wybranych nowotworów złośliwych i chorób m.in. raka jelita grubego z przerzutami, zaawansowanego raka żołądka i zaawansowanego raka trzustki (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Cisplatyna (np. Cisplatinum Accord®)	Załącznik C.11. (nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, drogi żółciowe, nieokreślone) Poziom odpłatności: bezpłatny	m.in. w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder i płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®)	Załącznik C.28 (rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych) Poziom odpłatności: bezpłatny	m.in. w leczeniu chorych na gruczolaka trzustki miejscowo zaawansowanego (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Irynotekan (np. Irinotecan Accord®)	Załącznik C.35 (nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych) Poziom odpłatności: bezpłatny	m.in. w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego i odbytnicy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	M.in. Załącznik C.5.b (rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych)	m.in. w leczeniu pierwszego rzutu u chorych raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)

¹¹ Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

Terapia ¹¹	Finansowanie we wskazaniu	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
	Poziom odpłatności: bezpłatny	
Leukoworyna ¹² (np. Levofolic®)	Załącznik C.0.01 (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) Poziom odpłatności: bezpłatny	m.in. w leczeniu cytotoksycznym w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem
Oksaliplatyna (np. Oxaliplatin Kabi®)	M.in. Załącznik C46.b. (nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, drogi żółciowe, nieokreślone) Poziom odpłatności: bezpłatny	w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Paklitaksel (np. Paclitaxel Kabi®)	Załącznik C.47 Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu	m.in. w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika w skojarzeniu z cisplatyną (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Program Lekowy		
Durwalumab (np. Imfinzi®)	Program lekowy B.5: Leczenie pacjentów chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) W skojarzeniu z chemioterapią zawierającą gemcytabinę i cisplatynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych Poziom odpłatności: bezpłatny Komentarz: Do leczenia durwalumabem kwalifikowani są chorzy niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia durwalumabem kwalifikowani są również chorzy, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).	<u>m.in. w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjnego lub rozlanego raka dróg żółciowych w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w pierwszej linii leczenia</u>

¹² Inaczej kwas folinowy

Terapia ¹¹	Finansowanie we wskazaniu	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
Inne		
Futybatynib (np. Lytgobi®)	Brak finansowania w Polsce	w leczeniu dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją <i>FGFR2</i> , z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego
Infigratynib	Brak finansowania w Polsce	Nie zidentyfikowano ChPL (proces rejestracji został wycofany przez Europejską Agencję Leków (EMA) [EMA 2022] oraz FDA [FDA 2024])
Liposomalny irynotekan (np. Onyvide pegylated liposomal®)	Brak finansowania w Polsce	m.in. w leczeniu dorosłych chorych na gruczolaka trzustki z przerzutami z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie, w skojarzeniu z 5-fluoracylem i leukoworyną (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Niwolumab (np. Opdivo®)	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu	m.in. w leczeniu raka nerkowokomórkowego (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Pembrolizumab (np. Keytruda®)	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>m.in. w leczeniu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną</u>
Pemigatynib (Pemazyre®)	Brak finansowania w Polsce	leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją <i>FGFR2</i> , u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego
Regorafenib (np. Stivarga®)	Brak finansowania w Polsce	m.in. u dorosłych chorych na przerzutowego raka jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia oraz u chorych na raka wątrobowokomórkowego, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)

Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ] i odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Program lekowy B.5

Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA obecnie w Polsce mają zagwarantowane leczenie w pierwszej linii leczenia ogólnoustrojowego w ramach Programu lekowego B.5: Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C 23, C 24.0, C 24.1, C 24.8, C 24.9) [Obwieszczenie MZ].

W ramach leczenia chorzy mogą otrzymać durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Do Programu lekowego B.5 obecnie kwalifikują się chorzy niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych, w tym chorzy, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną [Obwieszczenie MZ].

Chemioterapię cisplatyną i gemcytabiną podaje się maksymalnie przez 8 cykli co 21 dni. Następnie chory może otrzymywać durwalumab w monoterapii. Leczenie w ramach programu stosuje się do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności lub nietolerancji [Obwieszczenie MZ].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne

Rozpoznanie CCA u chorych następuje przeważnie przypadkowo w związku z bezobjawowym przebiegiem choroby. Dodatkowo obraz kliniczny CCA jest niespecyficzny, stąd też u większości chorych rozpoznanie następuje w zaawansowanym stadium choroby [Blechacz 2017], a u co najmniej połowy chorych występują przerzuty do węzłów chłonnych [Khan 2012]. Również w Polsce niemal połowa chorych rozpoczyna leczenie nowotworów dróg żółciowych w uogólnionym stadium zaawansowania [KRN 2023]. Należy pamiętać, że biorąc pod uwagę rokowanie w chorobach nowotworowych w dużym stopniu zależące od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania [Cha 2007], rokowanie w CCA jest niepomyślne [Blechacz 2017], a przeżywalność ograniczona [Haddadi 2024].

W związku z późnym rozpoznaniem, tylko 25% chorych, u których występują objawy kwalifikuje się do resekcji chirurgicznej [Blechacz 2017]. Pomimo tego, że resekcję uznaje się za jedyną opcję dającą szansę całkowitego wyleczenia CCA, to 5-letni wskaźnik przeżycia chorych jej poddanych, pozostaje niski i wynosi od 20% do 35% [Mavros 2014], a nawrót w czasie 2 lat od zabiegu dotyczy aż 70% chorych poddanych radykalnej resekcji chirurgicznej [KRN 2023]. Wśród chorych, którzy nie kwalifikują się do wykonania resekcji, 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi tylko 5-10% [Mavros 2014].

Globalne trendy obserwowane w ostatnich dekadach wskazują na zwiększanie zachorowalności oraz śmiertelności związanej z CCA [Rodrigues 2021]. W 2020 roku w Polsce zgon w czasie 1 roku od rozpoznania wystąpił aż u 63% chorych, natomiast w czasie 2 lat od

rozpoznania zgonu doświadczyło 15% chorych. Tylko 6% chorych na nowotwory przewodów żółciowych przeżyło ≥ 3 lata [KRN 2023].

Większość chorych odczuwa obciążenie związane z objawami CCA (98,7% chorych). Głównie są to objawy związane z bólem brzucha i niestrawnością, ale pojawia się również lęk i zmęczenie. Objawy te zdecydowanie wpływają na obniżenie jakości życia (QoL) [Somjaivong 2011]. Jakość życia skorygowana o zdrowie w przebiegu CCA jest niższa niż wśród chorych na raka piersi czy głowy i szyi [Somjaivong 2011]. Niemal 70% chorych ocenia objawy związane z CCA jako mające znaczny lub duży wpływ na ich codzienne życie [Bibeau 2024]. Dodatkowym bardzo istotnym czynnikiem obniżającym QoL jest niepewność oraz lęk dotyczący skuteczności terapii, a także zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem [Somjaivong 2011].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, niezwykle istotnym jest jak najszybsze rozpoznanie i wdrożenie skutecznego, celowanego leczenia, które jest ściśle ukierunkowane na mechanizm nowotworowy. Tylko takie leczenie może istotnie przedłużyć życie chorych. Tym bardziej, że w populacji chorych z obecnością mutacji, w tym fuzji lub rearanżacji genu *FGFR2*, stanowiących przedmiot niniejszej analizy, istnieje zarejestrowane leczenie dedykowane.

W analizie amerykańskiej krajowej bazy danych chorych hospitalizowanych (NIS) stwierdzono, że obciążenie ekonomiczne związane z CCA znacznie wzrosło w latach 1997-2012. Średnie opłaty szpitalne wzrosły o 205,5%, z 25 488 dolarów do 77 753 dolarów rocznie na chorego, a koszty hospitalizacji związane z CCA w znacznym stopniu przyczyniają się do obciążenia ekonomicznego w Stanach Zjednoczonych [Wadhwa 2015].

W retrospektywnej analizie kosztów w Stanach Zjednoczonych, przeprowadzonej w oparciu o dane z lat 2007-2019, 38,7% chorych było hospitalizowanych w związku z CCA, a 59,9% skorzystało z wizyty ambulatoryjnej. Długość hospitalizacji wyniosła średnio 4,4 dnia, przy czym więcej niż jedna trzecia chorych była przyjęta na oddział intensywnej opieki medycznej. Średni koszt ogólnej opieki zdrowotnej na chorego na miesiąc wyniósł 14 403 dolarów, natomiast koszty związane z CCA stanowiły ponad połowę kosztów całkowitych i wyniosły 7 743 dolarów. Głównymi czynnikami generującymi koszty były hospitalizacje (średnio 3 529 dolarów) oraz koszty ambulatoryjne (średnio 2 212 dolarów), natomiast koszty związane z leczeniem były mniejsze (średnio 1 058 dolarów). Nie obserwowano różnic w kosztach opieki zdrowotnej między iCCA oraz p/dCCA [Chamberlain 2021].

Spośród 707 ankietowanych chorych na CCA aż 98% zgłasza, że choroba ma wpływ na ich status zatrudnienia, a 37% chorych ocenia ten wpływ na znaczący bądź duży. Co więcej, wśród 554 zatrudnionych chorych, zgodnie z oceną na podstawie kwestionariusza dot. produktywności i ograniczenia aktywności w pracy (ang. *the Work Productivity and Activity Impairment questionnaire*) zgłaszano utratę czasu pracy związaną z chorobą wynoszącą średnio 16,5% w tygodniu poprzedzającym przeprowadzenie ankiety względem całkowitego czasu pracy. Chorzy raportowali prezentyzm na średnim poziomie 65,3%, natomiast ogólny stopień niezdolności do pracy wyniósł aż 70,4% [Bibeau 2024].

Również opiekunowie chorych na CCA zgłaszają negatywny wpływ na ich jakość życia, w tym zmęczenie, trudności emocjonalne, brak czasu dla siebie oraz niepewność, a średnio aż 38% ich czasu jest poświęcane na opiekę nad chorym. Niemal połowa opiekunów zgłasza znaczący lub duży wpływ choroby na ich zatrudnienie [Bibeau 2024].

Warto zwrócić uwagę, że wiele terapii, mimo stosunkowo niskich kosztów, oferuje ograniczoną skuteczność, a nowe celowane terapie, takie jak pemigatynib, mogą zwiększyć korzyści płynące z leczenia wśród chorych na CCA [Chamberlain 2021].

Dostępność w Polsce skutecznych terapii dedykowanych chorym na raka dróg żółciowych jest ograniczona. Finansowane leczenie I linii dedykowane chorym na CCA obejmuje jedynie durwalumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą gemcytabinę i cisplatynę, a brak odpowiedzi przy stosowaniu tej terapii dotyczy ponad 70% chorych na zaawansowanego CCA [Oh 2022]. Wśród finansowanych opcji w co najmniej drugiej linii leczenia znajdują się wyłącznie chemioterapeutyki niezarejestrowane w leczeniu CCA, w tym m.in. 5-fluorouracyl, cisplatyna, gemcytabina oraz oksaliplatyna, stosowane w monoterapii bądź w skojarzeniu (także schematy leczenia FOLFOX i FOLFIRI) [Obwieszczenie MZ]. Co istotne, chemioterapie stosowane w drugiej lub kolejnej linii leczenia często mają ograniczoną skuteczność. Zgodnie z wynikami metaanalizy dot. chemioterapii stosowanej w ramach drugiej linii leczenia w zaawansowanym raku dróg żółciowych, do której włączono 32 badania, zastosowanie chemioterapii umożliwia osiągnięcie obiektywnej odpowiedzi (ORR) wyłącznie u 9,5% chorych oraz PFS i OS wynoszących odpowiednio 2,6 mies. oraz 6,5 mies. [Ying 2019].

Dodatkowo, preferowany w drugiej linii leczenia schemat FOLFOX, jak i inne klasyczne chemioterapeutyki, jest podawany dożylnie w postaci wlewów, wymagających wizyt w szpitalu, co może ograniczać zarówno komfort chorych oraz dodatkowo obciążać ich opiekunów

w związku z koniecznością wspierania chorych w zakresie transportu [ChPL Oxaliplatin Kabi®, ChPL Fluorouracil Accord®, ChPL Levofolic®, Bibeau 2024]. Zastosowanie schematu FOLFOX wymaga od chorych 3-dniowej hospitalizacji w ramach każdego cyklu lub 2 wizyt ambulatoryjnych w celu podania leków w 1. dniu oraz założenia i zdjęcia pompy podającej fluorouracyl we wlewie ciągłym [Macmillan 2024, ECN 2022]. Wprowadzenie leku podawanego doustnie umożliwiłoby prowadzenie leczenia w warunkach domowych oraz zwiększyłoby komfort chorego.

Osoby dorosłe z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacjami genu *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego obecnie nie mają możliwości skorzystania z refundowanej terapii celowanej, która potencjalnie może umożliwić uzyskanie trwałej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie [Obwieszczenie MZ]. Warto wspomnieć, że zgodnie z wynikami badania genetycznego przeprowadzonego na 321 chorych na CCA, 10% z nich charakteryzuje się wystąpieniem mutacji w obrębie genu *FGFR2* [Jain 2016], a więc potencjalnie stanowiłoby grupę chorych kwalifikujących się do specjalistycznego leczenia.

Objęcie refundacją od 1 lipca 2025 r. badań NGS dla wskazań ICD-10 C22.1 oraz C24 umożliwia wykrywanie chorych, dla których leczenie docelowe m.in. pemigatynibem byłoby najbardziej skuteczne.

W związku z tym istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba lecznicza w populacji chorych na CCA z fuzjami lub rearanżacjami genu *FGFR2*. Odpowiedzią na potrzeby tej populacji jest produkt leczniczy Pemazyre®. Jest to terapia celowana podawana doustnie, podczas której znaczący odsetek chorych osiąga trwałą, obiektywną odpowiedź na leczenie [ChPL Pemazyre®, Abou-Alfa 2020].

4. Interwencja – pemigatynib

Produkt leczniczy Pemazyre® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 marca 2021 roku, zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Incyte Biosciences Distribution B.V. Produkt leczniczy Pemazyre® dostępny jest w postaci tabletek okrągłych lub owalnych w kolorze białym lub białawym, z literą „I” wytłoczoną po jednej stronie oraz 4,5 lub 9 lub 13,5 wytłoczonymi po drugiej stronie (odpowiednio do dostępnych dawek, tj. 4,5 mg, 9 mg oraz 13,5 mg). Zgodnie z decyzją EMA produkt leczniczy Pemazyre® dnia 18 sierpnia 2018 r. uzyskał status leku sierociego [EMA 2021, EMA 2021a]. Ponadto, terapia PEM została umieszczona na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r. we wnioskowanym wskazaniu [TLI 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Pemazyre®

Kod ATC¹³	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EN02
Działanie leku	Pemigatynib jest inhibitorem kinazy <i>FGFR1</i> , 2 i 3, który powoduje inhibicję fosforylacji <i>FGFR</i> i aktywności szlaku sygnałowego oraz zmniejsza żywotność komórkową komórek, w których występują zmiany genetyczne w obrębie <i>FGFR</i> , w tym mutacje punktowe, amplifikacje oraz fuzje i rearanżacje. Fuzje albo rearanżacje <i>FGFR2</i> są silnymi czynnikami onkogennymi i najczęstszymi zmianami w obrębie <i>FGFR</i> , występującymi w większości przypadków samodzielnie, w 10-16% raka z nabłonka wewnątrzwartrobowych przewodów żółciowych.
Zarejestrowane wskazanie	Stosowanie produktu leczniczego Pemazyre® w monoterapii jest wskazane w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją <i>FGFR2</i> , u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka to 13,5 mg pemigatynibu przyjmowana raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku. Produkt leczniczy Pemazyre® przeznaczony jest do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Chorzy nie powinni rozgniatać, żuć, łamać ani rozpuszczać tabletek. Pemigatynib można przyjmować niezależnie od posiłków.

¹³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	W przypadku nieprzyjęcia dawki pemigatynibu w czasie czterech albo więcej godzin od planowej godziny przyjęcia dawki albo w przypadku zwymiotowania po przyjęciu dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki i należy przyjąć kolejną dawkę w planowym czasie.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Refundacja w ramach Programu Lekowego B.5.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorych na raka dróg żółciowych. Dodatni status fuzji <i>FGFR2</i> należy stwierdzić przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Pemazyre®. Ocenę dodatniego statusu fuzji <i>FGFR2</i> w próbce tkanki guza należy wykonać przy użyciu odpowiedniego badania diagnostycznego.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	W przypadku wszystkich chorych należy rozpocząć dietę niskofosforanową, jeżeli stężenie fosforanów w surowicy wyniesie $> 5,5$ mg/dl oraz rozważyć zastosowanie leku obniżającego stężenie fosforanów, gdy ich stężenie wyniesie > 7 mg/dl. Należy tak dostosować dawkę leku obniżającego stężenie fosforanów aż stężenie fosforanów w surowicy powróci do < 7 mg/dl. Przedłużona hiperfosfatemia może spowodować wytrącanie kryształów fosforanu wapnia, co może prowadzić do hipokalcemii, mineralizacji tkanki miękkiej, skurczy mięśni, czynności napadowej, wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca. Należy rozważyć przerwanie stosowania leku obniżającego stężenie fosforanów oraz diety podczas przerw w stosowaniu produktu leczniczego Pemazyre®, albo w przypadku gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej normy. Ciężka hipofosfatemia może obejmować splątanie, napady drgawkowe, ogniskowe zmiany neurologiczne, niewydolność serca, niewydolność oddechową, osłabienie mięśni, rozpad mięśni szkieletowych i niedokrwistość hemolityczną. Podczas leczenia pemigatynibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, w tym soku grejpfrutowego. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 dawkę u chorych stosujących 13,5 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 9 mg raz na dobę, a dawkę u chorych stosujących 9 mg pemigatynibu raz na dobę należy zmniejszyć do 4,5 mg raz na dobę. Jednoczesne przyjmowanie ziała dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane. Pemigatynib może powodować działania związane z surowiczym odwarstwieniem siatkówki, które mogą obejmować takie objawy jak niewyraźne widzenie, męty ciała szklстого albo fotopsja. Może to w umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pemigatynib może powodować zespół suchego oka. Na podstawie mechanizmu działania i danych uzyskanych w badaniu dotyczącym reprodukcji prowadzonym na zwierzętach ustalono, że pemigatynib podany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Pemigatynib może powodować podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy poprzez zmniejszenie sekrecji kanalikowej kreatyniny w nerkach. Należy unikać jednoczesnego stosowania pemigatynibu z inhibitorami pompy protonowej. Kobiety w wieku rozrodczym stosujące produkt leczniczy Pemazyre® należy poinformować, że nie wolno im zająć w ciążę, a mężczyźni stosujących produkt leczniczy Pemazyre® należy poinformować o tym, że nie wolno im spłodzić dziecka w trakcie leczenia. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety zdolne do posiadania potomstwa, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania produktu leczniczego Pemazyre® i przez tydzień po zakończeniu leczenia.

	Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, żeby wykluczyć ciążę. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>15%) były hiperfosfatemia (E83.3), łysienie (L65), biegunka (K52.9), toksyczny wpływ na paznokcie (L60), zmęczenie (R53), nudności (R11), zapalenie jamy ustnej (K12), zaparcie (K59.0), nieprawidłowe odczuwanie smaku (R43.2), suchość w jamie ustnej (R68.2), ból stawów (M25.5), zespół suchego oka (H04.1), hipofosfatemia (E83.3), suchość skóry (L85.3) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (L27.2).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Pemazyre® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Leczenie należy kontynuować dopóki u chorego nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. W przypadku toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki albo wstrzymanie podawania produktu. Leczenie należy trwale przerwać, jeżeli chory nie toleruje dawki 4,5 mg pemigatynibu raz na dobę. Należy rozważyć przerwanie stosowania leku obniżającego stężenie fosforanów oraz diety podczas przerw w stosowaniu produktu leczniczego Pemazyre®, albo w przypadku gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej normy. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Pemazyre® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce Może być stosowany u chorych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [RDTL 2024].

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ, ChPL Pemazyre®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania pemigatynibu

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz zagraniczne organizacje, w tym:

- AWMSG¹⁵ (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CMA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)¹⁶ – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS¹⁷ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

¹⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁵ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej [AWTTC 2024]

¹⁶ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2024a]

¹⁷ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*, fr. *le service médical rendu*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*, fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie przez AOTMiT.

Łącznie odnaleziono 8 zagranicznych rekomendacji wydanych przez 6 organizacji [CDA-AMC 2025 i CADTH 2021, TLV 2024, NICE 2021, SMC 2022, HAS 2021, HAS 2021a, G-BA 2021] dla produktu leczniczego Pemazyre® we wnioskowanym wskazaniu. W oparciu komunikat odnalezionym na stronie AWMSG, produkt leczniczy Pemazyre® nie podlega ocenie przez tę agencję w związku z wydaniem rekomendacji przez NICE [AWMSG 2021].

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania pemigatynibu zostały wydane przez 6 organizacji (CDA-AMC, TLV 202, NICE, SMC, HAS, G-BA). W ramach tych rekomendacji wzięto pod uwagę skuteczność oraz profil bezpieczeństwa leczenia wykazany w przedłożonym badaniu *FIGHT-202* [CDA-AMC 2025, TLV 2024, NICE 2021, HAS 2021, HAS 2021a G-BA 2021], a także korzyść uzyskiwaną z leczenia PEM w porównaniu pośrednim ze schematem FOLFOX [CDA-AMC 2025, TLV 2024, SMC 2022]. Agencje wzięły pod uwagę również niezaspokojoną potrzebę chorych, postępowy charakter terapii PEM oraz rzadkie występowanie choroby, wnioskując o akceptowalnym zakresie niepewności związanych z przedstawionymi dowodami [NICE 2021, SMC 2022]. Rekomendacja wydana przez CADTH w 2021 roku była negatywna z uwagi na brak wystarczających dowodów klinicznych. Niemniej jednak w procesie ponownej oceny w 2024 roku, CDA-AMC (daw. CADTH) wydało rekomendację pozytywną.

W przypadku rekomendacji wydanych przez CDA-AMC, NICE i SMC przedstawiono rekomendacje warunkowe, a jako warunek refundacji, przedstawiono m.in. konieczność dostosowania ceny produktu leczniczego [CDA-AMC 2025, NICE 2021, SMC 2022].

W przypadku Agencji we Francji, populację, w której rekomendowano finansowanie leku zawężono wyłącznie dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematem FOLFOX [HAS 2021, HAS 2021a].

Szczegółowe informacje są dostępne w tabeli poniżej.

Tabela 6.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji ¹⁸	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CDA-AMC 2025	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub inną rearanżacją genu <i>FGFR2</i>	Komitety CDA-AMC zaleca refundację pemigatynibu w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją <i>FGFR2</i> lub innym przekształceniem genowym, tylko jeśli spełnione są następujące warunki: - leczenie pemigatynibem powinno być rozpoczęte u dorosłych chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria: - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany, przerzutowy lub nieoperacyjny CCA z nieprawidłowościami <i>FGFR2</i> (fuzje lub inne rearanżacje); - chorzy muszą mieć za sobą co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia systemowego; - chorzy muszą mieć dobrą sprawność ogólną – chorzy z ECOG PS powyżej 2 zostali wykluczeni z badania <i>FIGHT-202</i>; - leczenie pemigatynibem powinno zostać przerwane w przypadku: - udokumentowanej progresji choroby; - niedopuszczalnej toksyczności; - pemigatynib powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie i specjalizację w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego; - powinno nastąpić obniżenie ceny leku – opłacalność leczenia pemigatynibem jest wysoce niepewna ze względu na duży stopień niepewności co do rzeczywistej korzyści klinicznej w porównaniu z mFOLFOX + aktywne leczenie objawowe oraz samym aktywnym leczeniem objawowym; - należy rozważyć wykonalność wdrożenia leczenia pemigatynibem. - należy rozwiązać kwestie organizacyjne związane z możliwością przeprowadzania testów genetycznych <i>FGFR2</i>. – komitet przyznał, że testy genetyczne <i>FGFR2</i> mogą nie być dostępne we wszystkich regionach Kanady, a ich wymóg może mieć wpływ na zasoby laboratoriów, diagnostyki molekularnej i patologii. Zalecenie to zastępuje wcześniejsze zalecenie Komitetu Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych w ramach pan-kanadyjskiego przeglądu dotyczącego tego leku i wskazania.

¹⁸zaktualizowano w związku z uwagami zawartymi w piśmie DAS.423.1.3.2025

Organizacja, rok wydania rekomendacji ¹⁸	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CADTH 2021 (obecnie CDA-AMC)	Rekomendacja nieaktualna w związku z wydaniem nowej rekomendacji CDA-AMC 2025 Negatywna	Dorośli chorzy na nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub inną rearanżacją genu <i>FGFR2</i>	Przedstawiono wyniki jednego jednoramiennego, otwartego badania <i>FIGHT-202</i> przeprowadzonego w populacji docelowej. Mimo uzyskania obiektywnej odpowiedzi u 35,5% chorych (pierwszorzędowy punkt końcowy), skala korzyści klinicznej ze stosowania PEM była niepewna ze względu na metodykę badania. Co więcej, w związku z jednoramiennym charakterem badania, potencjalna korzyść kliniczna ze stosowania PEM w porównaniu z innymi opcjami leczenia jest nieznana. Sponsor przedstawił porównanie pośrednie PEM z odpowiednim komparatorem (FOLFOX), jednak analiza miała istotne ograniczenia, uniemożliwiające wyciągnięcie wniosków dotyczących skuteczności w odniesieniu do wyników związanych z przeżyciem (np. PFS, OS). Pomimo istnienia niezaspokojonej potrzeby leczniczej, w kontekście opóźnienia postępu choroby i poprawy jakości życia, komisja wyraziła niepewność dot. spełnienia tych potrzeb przez PEM w związku z ograniczeniami dostępnych dowodów. Komisja postrzega wnioskowane wskazanie jako chorobę rzadką, a także dostrzega niezaspokojoną potrzebę dot. skutecznego leczenia dla chorych na nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzjami lub innymi rearanżacjami genu <i>FGFR2</i>, jednak na moment wydawania decyzji nie były dostępne wystarczające dowody, aby Komisja mogła orzec, że PEM spełnia tę potrzebę.
TLV 2024	Pozytywna	Dorośli chorzy na nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub inną rearanżacją genu <i>FGFR2</i> po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	Agencja TLV uznała, że chemioterapia (FOLFOX) stanowi odpowiednią terapię porównawczą dla PEM. U niektórych chorych chemioterapia nie jest tolerowana — dla nich jedyną alternatywą jest leczenie objawowe. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PEM opierają się głównie na badaniu klinicznym fazy II (<i>FIGHT-202</i>) oraz na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Dane RWE potwierdzają skuteczność kliniczną zgodną z wynikami <i>FIGHT-202</i>. Obecnie nie ma bezpośrednich badań porównawczych między PEM a chemioterapią (FOLFOX). Skuteczność chemioterapii opiera się na wynikach badania fazy III (<i>ABC-06</i>). Na podstawie pośredniego porównania TLV ocenia, że leczenie PEM zmniejsza ryzyko progresji choroby i zgonu w porównaniu z chemioterapią. Jednak oczekiwany zysk w przeżyciu obarczony jest dużą niepewnością ze względu na charakter porównania. W scenariuszu bazowym TLV koszt za jeden skorygowany o jakość rok życia (QALY) jest wyższy niż zwykle akceptowany dla chorób o bardzo wysokim stopniu ciężkości, gdy PEM porównuje się z chemioterapią. Jednakże, biorąc pod uwagę: - ciężkość choroby, - ograniczoną liczbę chorych, - brak alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby,

Organizacja, rok wydania rekomendacji ¹⁸	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			oraz skuteczność leku, TLV uznaje, że istnieją podstawy do zaakceptowania wyższych kosztów za uzyskany QALY. Decyzja TLV o objęciu produktu leczniczego Pemazyre® refundacją w ramach systemu ochrony przed wysokimi kosztami obowiązuje od 20 września 2024 r.
G-BA 2021	Pozytywna	Dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i> , u których wystąpiła progresja po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego	Stosowanie PEM zostało zatwierdzone przez G-BA w oparciu o dokumentację zapewnioną przez wnioskodawcę, dokumentację G-BA, ocenę kosztów terapii i szacunkową liczbę chorych, a także oświadczenia w formie pisemnej i ustnej. Na etapie wydawania decyzji, oczekiwano dalszego zbierania danych dot. leczenia. Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dot. PEM są niewymierne, a dostępne dane nie pozwalają na ilościowe określenie korzyści z jego stosowania.
HAS 2021	Pozytywna	Dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego wewnątrzwartrobowego CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i> , u których wystąpiła progresja po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego i niekwalifikujących się do chemioterapii zgodnie ze schematem FOLFOX	Pozytywna opinia o refundacji PEM dotyczy wyłącznie podgrupy chorych na iCCA, niekwalifikujących się do terapii schematem FOLFOX (rzeczywista korzyść kliniczna oceniona jako niska), w przypadku kwalifikowania się do terapii FOLFOX opinia jest negatywna (korzyść kliniczna oceniona jako niewystarczająca)¹⁹. Zgodnie z krajowymi zaleceniami we Francji, w przerzutowym CCA leczeniem pierwszego rzutu jest gemcytabina + cisplatyna lub gemcytabina + oksaliplatyna. Drugą linią leczenia jest terapia FOLFOX. Dane dot. skuteczności PEM są ograniczone w związku z jednoramiennym charakterem badania przedłożonego przez wnioskodawcę, a w II linii leczenia możliwe jest porównanie z chemioterapią schematem FOLFOX. Stosowanie PEM wiąże się z częstymi, ciężkimi i nietypowymi zdarzeniami niepożądanymi (np. zaburzenia metabolizmu fosforu, odwarstwienie siatkówki). Komisja podjęła decyzję w oparciu o: dane z jednej kohorty w jednoramiennym badaniu, bez możliwości wykonania porównania ze schematem FOLFOX na etapie jego przeprowadzania;

¹⁹ rzeczywista korzyść kliniczna (fr. *le service médical rendu*) oceniana wg HAS to kryterium uwzględniające kilka aspektów, w tym to, jak poważna jest leczona choroba oraz dane dot. leku w ocenianym wskazaniu (skuteczność, bezpieczeństwo, miejsce w strategii terapeutycznej, zdrowie publiczne). Ocena może ulec zmianie w przypadku uzyskania nowych danych [HAS 2013].

Organizacja, rok wydania rekomendacji ¹⁸	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			- tylko częściowe uzasadnienie potrzeby medycznej (nie dot. przypadku niekwalifikowania się do leczenia FOLFOX); - zwiększoną toksyczność, a zwłaszcza liczbę zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (59,8% chorych) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (40,2% chorych). Ponadto, w Planie Zarządzania Ryzykiem odnotowano istotne zagrożenie wystąpieniem surowiczego odwarstwienia siatkówki oraz hiperfosfatemii. Komitett przejrzystości (fr. <i>La Commission de la Transparence</i>) uważa, że produkt leczniczy Pemazyre® nie zapewnia postępu terapeutycznego (fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>)²⁰. Co więcej, jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Pemazyre® miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.
NICE 2021	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i> , u których wystąpiła progresja po zastosowaniu leczenia ogólnoustrojowego	Obecne leczenie zaawansowanego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i> z progresją po zastosowaniu leczenia ogólnoustrojowego polega na kontroli objawów, z lub bez zastosowania zmodyfikowanego schematu FOLFOX (mFOLFOX, kwas folinowy + 5-fluorouracyl + oksaliplatyna). Dowody kliniczne z 1 badania sugerują, że PEM może być skuteczniejszy niż obecne metody leczenia. Wnioskowanie należy uznać za niepewne, z uwagi na brak bezpośredniego porównania PEM z komparatorami. Jednakże ponieważ CCA jest nowotworem rzadko występującym, zebranie danych porównawczych jest utrudnione w związku z niewielką liczbą osób, które mogłyby wziąć udział w badaniu. W związku z tym powyższą niepewność uznano za akceptowalną. Pemigatynib spełnia kryteria NICE dotyczące leczenia przedłużającego życie u jego schyłku. Szacunki opłacalności są niepewne, jednak mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za opłacalne z wykorzystaniem zasobów narodowej służby zdrowia. W związku z powyższym rekomendacja NICE jest pozytywna. Pemigatynib jest zalecany pod warunkiem zapewnienia NICE przez wnioskodawcę dostępu do szczegółów dotyczących zastosowanej obniżki ceny leku.

²⁰ IAB definiuje postęp terapeutyczny, jaki przynosi lek. Zdefiniowany ASMR V jako nieistniejący, brak postępu terapeutycznego. Poziom ASMR wpływa na ustalenie ceny leku refundowanego [HAS 2013].

Organizacja, rok wydania rekomendacji ¹⁸	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
SMC 2022	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i> z progresją po zastosowaniu ≥ 1 linii leczenia ogólnoustrojowego	Pemigatynib może być stosowany w ramach funduszy NHSScotland²¹. Ta decyzja ma zastosowanie wyłącznie w ramach programu dostępu chorych (PAS) NHSScotland, zapewniających osiągnięcie efektywności kosztowej, lub w przypadku kosztów PAS/katalogowych, które są równe lub niższe niż założone. Pemigatynib spełnia kryteria SMC dot. leków stosowanych u schyłku życia oraz leków sierocych. Wymieniono następujące korzyści kliniczne związane z PEM: - osiągnięcie ORR wynoszącego 37% w punkcie odcięcia danych 7 kwietnia 2020 r.; - potencjalne ryzyko błędu zostało zmniejszone poprzez ocenę punktów końcowych (ORR i PFS) w sposób centralny i niezależny oraz z użyciem kryteriów RECIST 1.1; - w badaniu <i>FIGHT-202</i> rekrutowano stosunkowo dużą liczbę chorych, biorąc pod uwagę rzadkie występowanie choroby; - w pośrednim porównaniu większa korzyść w analizie PFS i OS wydaje się być uzyskiwana przy stosowaniu PEM w porównaniu do mFOLFOX + aktywną kontrolą objawów. Zwrócono jednak uwagę na ograniczenia dot. dowodów klinicznych: - badanie <i>FIGHT-202</i> było jednoramienne, przez co trudno jest porównać korzyść związaną ze stosowaniem PEM z innymi opcjami leczenia; - poza schematem mFOLFOX, w Szkocji stosowane są także inne opcje terapeutyczne, takie jak schemat obejmujący kapecytabinę i oksaliplatynę, które nie zostały porównane z PEM; - niepewności dot. zaprezentowanego skorygowanego porównania pośredniego (tj. różnice między analizowanymi w badaniach populacjami, mała efektywna wielkość próby, porównanie tylko 4 zmiennych, wąskie przedziały ufności, brak wyników dot. bezpieczeństwa i QoL), jednak <u>SMC dostrzega ograniczenie związane z niewielką częstością występowania ocenianego rozpoznania</u>; - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>FIGHT-202</i> to ORR, który jest uznawany za zastępczy punkt końcowy, niebędący bezpośrednią miarą korzyści chorych, a wyniki dot. QoL skorygowanej o zdrowie były niejednoznaczne w związku z otwartym, niekontrolowanym charakterem badania;

²¹ narodowa służba zdrowia w Szkocji

Organizacja, rok wydania rekomendacji ¹⁸	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			- ciężkie zdarzenia zaistniałe w czasie leczenia wystąpiły u 40% chorych w badaniu <i>FIGHT-202</i>. Dodatkowo, nie opisano w badaniu istotnych zagrożeń, takich jak surowicze odwarstwienie siatkówki czy hiperfosfatemia. <u>Mimo tych niepewności, zgodnie z opinią organów regulacyjnych, profil bezpieczeństwa wydaje się być akceptowalny. Dodatkowo wprowadzono środki ograniczenia ryzyka.</u> Wymagane jest dalsze zbieranie danych; - w analizowanej kohorcie badania <i>FIGHT-202</i> włączony został tylko jeden chory na zewnątrzwątrobowe CCA. Zewnątrzwątrobowe CCA jest rzadkie wśród chorych z fuzjami lub rearanżacjami genu <i>FGFR2</i>, dlatego konieczne jest pozyskanie większej ilości danych dot. tej podgrupy chorych. <u>Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych PEM jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebą medyczną oraz jest postępową terapią dla chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i>.</u>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Pemigatynib jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Na podstawie informacji zawartych w wytycznych klinicznych oraz na podstawie analizy finansowania opcji terapeutycznych w Polsce (rozdziały 3.7.1 i 3.7.2), stwierdzić można, że aktualnie w Polsce u chorych z populacji docelowej nie ma dostępu do odpowiedniego leczenia.

Aktualne leczenie CCA w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rozpoczyna się od podania w 1. linii leczenia ogólnoustrojowego durwalumabu w skojarzeniu z gemcyabiną oraz cisplatyną. Leczenie to odbywa się w ramach Programu Lekowego B.5 *Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)*. Do tego leczenia kwalifikują się chorzy bez konieczności przeprowadzania badań genetycznych.

Według najnowszych międzynarodowych wytycznych klinicznych, w przypadku progresji, braku odpowiedzi lub nietolerancji, chorzy w ramach 2. linii leczenia z fuzją lub rearanżacją *FGFR* powinni kwalifikować się do leczenia inhibitorami *FGFR*, tj. pemigatynibem,

Jednakże obecnie w Polsce chorzy po niepowodzeniu 1. linii leczenia ogólnoustrojowego mają możliwość otrzymywać jedynie chemioterapię, która, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecana jest w populacji ogólnej, u chorych u których nie stwierdzono obecności mutacji genetycznych. Według wytycznych klinicznych preferowanym schematem chemioterapii u chorych na CCA ogółem, w 2. linii leczenia ogólnoustrojowego, jest schemat FOLFOX. Schemat ten jest finansowany w Polsce w ramach wykazu chemioterapii. Należy podkreślić, że leki wchodzące w skład tego schematu chemioterapeutycznego nie są zarejestrowane do stosowania w raku dróg żółciowych, a główne ich zastosowanie ma miejsce w raku jelita grubego.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie opcje terapeutyczne rozważane w celu wybrania komparatora dla PEM.

Opcje wymieniane w wytycznych klinicznych	Finansowanie		Wybrany komparator
CCA w co najmniej 2. linii leczenia			
FOLFOX (fluorouracyl + oksaliplatyna + leukoworyna)			
FOLFIRI (fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan)			
5-FU + irynotekan			

Opcje wymieniane w wytycznych klinicznych	Finansowanie		Wybrany komparator
Kapecytabina			
Oksaliplatyna			
Paklitaksel			
Liposomalny irynotekan			
Pembrolizumab			
Regorafenib			
Niwolumab			
CCA w co najmniej 2. linii leczenia, <i>FGFR2</i> -dodatni			
Futybatynib			
Infigratynib			

Kolorem zielonym oznaczono opcje terapeutyczne stanowiące alternatywę dla PEM na danym etapie; kolorem różowym oznaczono opcje terapeutyczne które wykluczono na etapie wyboru komparatora

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla produktu leczniczego Pemazyre® w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*FGFR2*), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, jest:

schemat chemioterapii FOLFOX, obejmujący:

- oksaliplatynę;
- 5-fluorouracyl;
- leukoworynę.

5.1. FOLFOX

Dawkowanie schematu FOLFOX jest ustalane indywidualnie, natomiast w badaniu ABC-06, do którego włączano chorych na zaawansowanego CCA stosowano chemioterapię określaną jako mFOLFOX, podawaną co 2 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie trwało 2 dni. Pierwszego dnia podawano oksaliplatynę 85 mg/m² (w 250-500 ml 5% glukozy), kwas L-folinowy 175 mg (lub kwas folinowy 350 mg) oraz fluorouracyl 400 mg/m² w postaci bolusu.

W pierwszym dniu rozpoczynano także infuzję dożylną fluorouracylu 2400 mg/m², która kończyła się w 2. dniu [Lamarca 2021].

Dane literaturowe dotyczące schematów FOLFOX odwołują się przede wszystkim do terapii w raku jelita grubego. Wskazują one na występowanie różnic między schematem FOLFOX-4 i FOLFOX-6. W schemacie dawkowania FOLFOX-4 występuje podanie leukoworyny oraz 5-FU w bolusie zarówno w 1. dniu jak i w 2. dniu [Onkonet, PTOK 2015]. Natomiast w schemacie FOLFOX-6 leukoworynę oraz bolus 5-FU podaje się wyłącznie w 1. dniu cyklu. Przedstawione w literaturze dane dotyczące dawkowania w ramach schematu FOLFOX-6 są zróżnicowane, w dawce oksaliplatyny, jak i leukoworyny [Ochenduszek 2008, EVIQ 2024].

W załączniku 8.1 przedstawiono szczegółowe rozpisanie schematów FOLFOX wymienionych powyżej.

W związku z rozbieżnościami literaturowymi podjęto próbę porównania powyższych schematów ze schematem zastosowanym w badaniu ABC-06. Na podstawie odnalezionych informacji, stwierdzić można iż schemat określany jako mFOLFOX w badaniu ABC-06 jest schematem bardzo zbliżonym do schematu FOLFOX-6. Niemniej jednak biorąc pod uwagę możliwość dostosowania dawkowania leków indywidualnie do stanu chorego, a także uwzględniając fakt iż wszystkie schematy FOLFOX zawierają w sobie te same substancje czynne, w dalszej części raportu jako komparator używany będzie ogólny termin FOLFOX.

Poniżej przedstawiono charakterystykę przykładowych produktów leczniczych stosowanych w ramach schematu FOLFOX.

Produkt leczniczy Oxaliplatin Kabi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 listopada 2010 r. roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Produkt leczniczy Oxaliplatin Kabi® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych. Występuje w objętościach 1 ml, 10 ml, 20 ml oraz 40 ml, które zawierają odpowiednio 5 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg oksaliplatyny.

Produkt leczniczy Fluoracil Accord® dopuszczono do obrotu na terenie Unii Europejskiej 24 marca 2010 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Produkt leczniczy Fluoracil Accord® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Jest to klarowny, bezbarwny do lekkożółtego roztwór o pH w zakresie 8,6 – 9,4. W 1 ml

roztworu znajduje się 50 mg fluorouracylu w postaci wytworzonej *in situ* soli sodowej. Występuje w objętościach 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml oraz 100 ml, które zawierają odpowiednio 250 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2500 mg oraz 5000 mg fluorouracylu oraz 8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) sodu.

Produkt leczniczy Levofolic® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 24 marca 2010 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Produkt leczniczy Levofolic® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Jest to lekko żółty, przezroczysty roztwór. W 1 ml roztworu znajduje się 54,65 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 50 mg kwasu l-folinowego. Występuje w objętościach 1 ml, 4 ml oraz 9 ml, które zawierają odpowiednio 54,65 mg (50 mg kwasu l-folinowego), 218,6 mg (200 mg kwasu l-folinowego) i 491,85 mg l-folinianu disodu (450 mg kwasu l-folinowego).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 8.
Charakterystyka komparatora (substancje stosowane w ramach schematu FOLFOX)

Komparator	Produkt leczniczy Oxaliplatin Kabi®	Produkt leczniczy Fluoracil Accord®	Produkt leczniczy Levofolic®
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC ²²	Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA03.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC02.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające toksyczność leków przeciwnowotworowych, kod ATC: V03AF
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 marca 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maja 2008 r. Pomiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Działanie leku	Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową. Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platyny. Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego <i>in vitro</i> oraz działa przeciwnowotworowo <i>in vivo</i> w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność <i>in</i>	Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa jako antymetabolit. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może być także włączony do RNA hamując jego syntezę.	Kwas l-folinowy jest formylową pochodną kwasu tetrahydrofoliowego tj. czynną postacią kwasu folinowego. Kwas l-folinowy jest biologicznie czynnym l-izomerem racemicznego kwasu folinowego. Uczestniczy w różnych procesach metabolizmu, m.in. w syntezie puryny, syntezie nukleotydów pirymidynowych i w metabolizmie aminokwasów.

²² klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Komparator	Produkt leczniczy Oxaliplatin Kabi®	Produkt leczniczy Fluoracil Accord®	Produkt leczniczy Levofolic®
	<i>vitro</i> oraz <i>in vivo</i> w różnych modelach opornych na cisplatynę.		
Zarejestrowane wskazanie	W leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych na raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami, w skojarzeniu: z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)	W leczeniu wybranych nowotworów złośliwych i chorób m.in. raka jelita grubego z przerzutami, zaawansowanego raka żołądka i zaawansowanego raka trzustki u dorosłych chorych. (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)	m.in. w leczeniu cytotoksycznym w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m ² pc. ²³ dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy.	Fluorouracyl powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym. Fluorouracyl można podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym trwającym do kilku dni. Dawka 5-fluorouracylu i schemat dawkowania zależą od wybranego schematu leczenia, wskazania, ogólnego stanu zdrowia chorego oraz zastosowanego wcześniej leczenia. Schematy leczenia różnią się w zależności od zastosowania fluorouracylu w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi lub zastosowania jednocześnie dawki kwasu folinowego.	Leczenie l-folinianem disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem powinno być prowadzone przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu skojarzonym folinianami z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej. Stosowane są różne schematy i różne dawki, bez wskazania dawki uważanej za optymalną. Poniżej przedstawiono przykładowy, dwumiesięczny schemat dawkowania, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego u dorosłych: dawka 100 mg/m ² pc. kwasu l-folinowego (= 109,3 mg/m ² pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym dwie godziny, po którym następuje bolus w dawce 400 mg/m ² pc. 5-fluorouracylu i trwający 22-godzinny

²³ powierzchnia ciała

Komparator	Produkt leczniczy Oxaliplatin Kabi®	Produkt leczniczy Fluoracil Accord®	Produkt leczniczy Levofolic®
		Liczba cykli leczenia powinna zostać określona przez lekarza prowadzącego w oparciu o lokalnie obowiązujące protokoły leczenia i wytyczne, biorąc pod uwagę powodzenie leczenia oraz indywidualną tolerancję chorego.	wlew 5-fluorouracylu (600 mg/m ² pc.) przez 2 kolejne dni, co 2 tygodnie w dniu 1. i 2.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności: bezpłatny</u> Załącznik C46.b. (nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, drogi żółciowe, nieokreślone)	<u>Poziom odpłatności: bezpłatny</u> Załącznik C.26 (nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, drogi żółciowe, nieokreślone)	<u>Poziom odpłatności: bezpłatny</u> Załącznik C.0.01 (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Oxaliplatin Kabi®*, *ChPL Fluoracil Accord®*, *ChPL Levofolic®* oraz *Obwieszczenia MZ*

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W badaniach klinicznych, ocena efektywności klinicznej interwencji stosowanych w onkologii opiera się na dwóch głównych rodzajach punktów końcowych:

- zorientowane na chorego, odnoszące się do samopoczucia, stanu zdrowia i przeżycia chorego. W badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych to punkty końcowe takie jak OS, PFS czy jakość życia. Są one miarą bezpośrednich korzyści klinicznych dla chorego, zaistniałych w związku z zastosowaniem interwencji terapeutycznej;
- zorientowane na nowotwór, obejmujące markery biologiczne (najczęściej biochemiczne lub histologiczne) [Raport HTAR-HTAA 2022].

Jednym z istotnych klinicznie punktów końcowych w chorobach nowotworowych jest przeżycie całkowite. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym preferowanym w ocenie onkologicznej i często wykorzystuje się je w randomizowanych badaniach klinicznych [FDA 2018]. Metody analizy OS pozwalają na oszacowanie prawdopodobieństwa zgonu bez względu na przyczynę [Raport HTAR-HTAA 2022].

Przeżycie wolne od progresji również jest klinicznie istotne w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. Zdefiniowane jest zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon.

Definicja PFS obejmująca kryteria RECIST jest czasami zastępczym punktem końcowym [Raport HTAR-HTAA 2022].

Do powszechnie stosowanych w badaniach dot. chorób onkologicznych punktów końcowych należą także wskaźnik obiektywnej odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie czy czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) [FDA 2018, Raport HTAR-HTAA 2022].

Warto zaznaczyć, że wiarygodna ocena OS wymaga analizy obejmującej dużą populację chorych oraz długi okres obserwacji. W związku z powyższym, często w ocenie klinicznej są również wykorzystywane zastępcze punkty końcowe [Władysiuk 2014, Korn 2020, FDA 2018]. Zastępczymi punktami końcowymi mogą być powszechnie stosowane w onkologii surogaty przeżycia całkowitego (np. ORR) [Raport HTAR-HTAA 2022]. Przeżycie wolne od progresji może być również istotnym punktem końcowym, jeśli duży odsetek chorych osiągnie CR przy zastosowaniu chemioterapii oraz gdy przeżycie chorych wydłuża się, co sprawia, że punkt końcowy w postaci OS staje się niepraktyczny [FDA 2018].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla pemigatynibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest

wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Pemazyre®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 9.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją <i>FGFR2</i>, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami <i>ChPL Pemazyre®</i>. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji. Komentarz (2): Do analizy nie włączano badań przeprowadzanych w populacji, w której większość chorych (>50%) stanowili chorzy rasy azjatyckiej (chorzy rasy azjatyckiej charakteryzują się największym ryzykiem zgonu w CCA w porównaniu do innych ras [Yao 2016]).	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z populacji pediatrycznej.
Interwencja	<u>Pemigatynib</u> Zgodnie z ChPL zalecana dawka dla dorosłych wynosi 13,5 mg raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ²⁴	<u>FOLFOX (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna)</u> Dawkowanie leków wchodzących ten schemat zgodne z praktyką kliniczną (dobierane indywidualnie do chorego), np. FOLFOX-6. Szczegółowa charakterystyka schematów dawkowania chemioterapii FOLFOX została przedstawiona w załączniku 8.1.	Niezgodny z założeniami.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, włączane będą badania o dowolnej metodyce, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie lub zestawienie danych (zapewnienie	n/d

²⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • odpowiedź na leczenie (np. ORR); • OS; • PFS, • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁵)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

²⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 10.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1, 3.7.2 i 5

8. Załączniki

8.1. FOLFOX

Lek	mFOLFOX (Lamarca 2021)	FOLFOX-4 (Onkonet, PTOK 2015)	FOLFOX-6 (Ochendusko 2008)	FOLFOX-6 (EVIQ 2024)	
Dzień 1					
OXA	85 mg/m ² 2h iv.	85 mg/m ² 2h iv.	85 mg/m ² 2h iv.	85 mg/m ² 2h iv.	
LV	175 mg (kwas L-folinowy) lub 350 mg (kwas folinowy) 2h iv.	200 mg/m ² (folinian wapniowy w postaci racemicznej*) 2h iv.	350 mg (leukoworyna)	50 mg (folinian wapnia/leukoworyna) iv.	
5-FU bolus	400 mg/m ² iv.	400 mg/m ² iv	400 mg/m ² iv.	400 mg/m ² iv.	
Dzień 2					
LV	x	200 mg/m ² (folinian wapniowy w postaci racemicznej*) 2h iv.	x	x	
5-FU bolus	x	400 mg/m ² iv.	x	x	
Infuzje ciągłe: rozpoczęcie w 1. dniu, trwające do dnia 2.					
5-FU	2400 mg/m ² przez 46h	x	2400 mg/m ² przez 46h	2400 mg/m ² przez 46h	
Infuzje ciągłe: oddzielnie w 1. dniu, i w 2. dniu					
5-FU	x	600 mg/m ² przez 22h (dzień 1. i 2.)	x	x	

*lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce [PTOK 2015]

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja guzów dróg żółciowych w oparciu o ocenę guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz odległych przerzutów	15
Tabela 2. Podsumowanie częstości występowania mutacji w iCCA i p/dCCA	18
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka dróg żółciowych.....	29
Tabela 4 Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych wymienionych w wytycznych klinicznych w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych	44
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Pemazyre®	52
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	57
Tabela 7. Proces selekcji komparatora dla PEM.....	64
Tabela 8. Charakterystyka komparatora (substancje stosowane w ramach schematu FOLFOX).....	68
Tabela 9. Schemat PICOS	75
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	78

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja raka dróg żółciowych wg lokalizacji	14
---	----

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Abou-Alfa 2020	Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A., i in., Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A multicentre, open-label, phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> 2020, 21(5), 671–684.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016 https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
AOTMiT 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 112/2023 z dnia 30 września 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi”
BIA 2025	Pemazyre® (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją <i>FGFR2</i> – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, 2025
Bibeau 2024	Bibeau K., Jackson T.D., Bachini M., i in., Diagnostic journey and life impact of cholangiocarcinoma: Results from surveys of patient and caregiver experiences. <i>Future Oncology</i> , 2024, 20(15), 997–1012.
Blechacz 2017	Blechacz B., Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. <i>Gut and Liver</i> , 2017, 11(1), 13–26.
Cha 2007	Cha J.M., Early bile duct cancer. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 2007, 13(25), 3409.
Chamberlain 2021	Chamberlain C.X., Faust E., Goldschmidt D., i in. Burden of illness for patients with cholangiocarcinoma in the United States: A retrospective claims analysis. <i>Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 2021, 12(2), 658–668.
ChPL Capecitabine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Cisplatinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23986/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Fluorouracil Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Gemcitabinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27850/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Imfinzi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Irinotecan Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34153/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Keytruda®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Levofolic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Levofolic®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35593/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Lytgobi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lytgobi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Onyvide pegylated liposomal®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Onyvide pegylated liposomal®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Opdivo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Oxaliplatin Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Pacitaxel Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pacitaxel Kabi®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Pemazyre®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemazyre®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Strivarga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strivarga®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ECN 2022	European Cholangiocarcinoma Network, Kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna (FOLFOX) w terapii nowotworów dróg żółciowych, 2022, https://eurocholangionet.eu/wp-content/uploads/2022/02/FOLFOX-Polish.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
EMA 2021	European Medicines Agency, Assessment report Pemazyre® International non-proprietary name: pemigatinib. Procedure No. EMEA/H/C/005266/0000. March 2021
EMA 2021a	European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment Report. Pemazyre (Pemigatinib). Treatment of biliary tract cancer. EU/3/18/2066. 26 March 2021.
EMA 2022	EMA Withdrawal Assessment report Febseltiq (WD). International non-proprietary name: infigratinib Procedure No. EMEA/H/C/005361/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-febseltiq_en.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
EVIQ 2024	NSW Government, Colorectal metastatic FOLFOX6 (modified) (fluorouracil leucovorin oxaliplatin), https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/metastatic/114-colorectal-metastatic-folfox6-modified-fluo#dose-modifications (data dostępu: 21.08.2025 r.)
FDA 2017	FDA grants marketing approval to FoundationOne CDx in vitro diagnostic https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-marketing-approval-foundationone-cdx-in-vitro-diagnostic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download (data dostępu: 21.08.2025 r.)
FDA 2024	Withdrawn: FDA grants accelerated approval to infigratinib for metastatic cholangiocarcinoma https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/withdrawn-fda-grants-accelerated-approval-infigratinib-metastatic-cholangiocarcinoma (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Foundation Medicine 2024	FoundationOne® Technical Specifications V3.0 https://www.foundationmedicine.com/sites/default/files/media/documents/2024-07/F1CDxTechnical_Specifications_Commercial_SPEC-01197_V3.0.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Goyal 2021	Goyal, L., Kongpetch, S., Crolley, V. E., i Bridgewater, J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. <i>Cancer Treatment Reviews</i> , 2021, 95, 102170.
Gu 2008	Gu, W., Zhang, F., i Lupski, J. R. Mechanisms for human genomic rearrangements. <i>PathoGenetics</i> 2008, 1(1), 4.
Haddadi 2024	Haddadi, S., Dehghani, M., & D'Amato, G. Editorial: Delay in cancer diagnosis and factors affecting outcomes. <i>Frontiers in Public Health</i> , 2024, 12, 1442764.
Hahn 2020	Hahn, F., Müller, L., Mähringer-Kunz, A., i in. Distant metastases in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Does location matter? A retrospective analysis of 370 patients. <i>Journal of Oncology</i> , 2020, 2020, 1–8.
Jain 2016	Jain, A., Shroff, R. T., Kelley, R. K., i in. FGFR pathway genetic aberrations in cholangiocarcinoma: Demographics and experience with targeted therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2016, 34(15_suppl), 109–109.
Javle 2016	Javle, M., Bekaii-Saab, T., Jain, A., i in. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. <i>Cancer</i> , 2016, 122(24), 3838–3847.
Kayhanian 2017	Kayhanian, H., Smyth, E. C., i Braconi, C. Emerging molecular targets and therapy for cholangiocarcinoma, 2017, <i>World Journal of Gastrointestinal Oncology</i> , 9(7), 268.
Khan 2012	Khan, S. A., Davidson, B. R., Goldin, R. D., i in. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: An update. <i>Gut</i> , 2012, 61(12), 1657–1669.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Korn 2020	Korn E.L., Freidlin B. Disease Free Survival. <i>Abeloff's Clinical Oncology</i> (Sixth Edition), 2020
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020. Warszawa 2023.
Lamarca 2021	Lamarca, A., Palmer, D. H., Wasan, H. S., i in. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): A phase 3, open-label, randomised, controlled trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 2021, 22(5), 690–701.
Macmillan 2024	Macmillan Care Support, FOLFOX, https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/folfox , (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Mavros 2014	Mavros, M. N., Economopoulos, K. P., Alexiou, V. G., i Pawlik, T. M. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Surgery</i> , 2014, 149(6), 565. https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1857649 (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Mihalache 2010	Mihalache, F., Tantau, M., Diaconu, B., i Acalovschi, M. Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: A prospective study over a 4 year period. <i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD</i> , 2010, 19(3), 285–290.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r (data dostępu: 10.01.2024 r.)
Ochendusko 2008	Ochendusko S., Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego: FOLFOX czy XELOX?, <i>Onkol. Prakt. Klin.</i> 2008, 4: 8-14
Oh 2022	Oh, D.-Y., Ruth He, A., Qin, S., i in. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. <i>NEJM Evidence</i> , 2022, 1(8).

Referencja	Opis bibliograficzny
Onkonet	Rak jelita grubego (okrężnicy) – leczenie, https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakokreznicy_2.php (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Qurashi 2023	Qurashi, M., Vithayathil, M., i Khan, S. A. Epidemiology of cholangiocarcinoma. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> , 2023, 107064.
Raport HTAR-HTAA 2022	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Część teoretyczna. Wersja 4.0., HTARegistry, Kraków 2022
RDTL 2024	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych, https://rdtl.org.pl/ogolne-informacje-nt-rdtl (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Rodruges 2021	Rodrigues P.M., Olaizola P., Paiva N.A., i in. Pathogenesis of cholangiocarcinoma. <i>Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease</i> , 2021, 16(1), 433–463.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Somjaivong 2011	Somjaivong B., Thanasilp S., Preechawong S., Sloan R., The influence of symptoms, social support, uncertainty, and coping on health-related quality of life among cholangiocarcinoma patients in northeast thailand. <i>Cancer Nursing</i> , 2011, 34(6), 434–442.
TLI 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dn. 25 lutego 2022 r.
Tuna 2020	Tuna M., Amos C.I., Mills G.B., Molecular mechanisms and pathobiology of oncogenic fusion transcripts in epithelial tumors. <i>Oncotarget</i> , 2019, 10(21), 2095–2111.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2011220696/U/D20110696Lj.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Wadhwa 2015	Wadhwa V., Garg S., Sanaka M., i in. Inpatient Burden of Cholangiocarcinoma: An Analysis of National Trends in the United States from 1997 to 2012: 61 <i>American Journal of Gastroenterology</i> , 2015, 110, S25-S26
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, HTA Consulting 2014
Yao 2016	Yao, K. J., Jabbour, S., Parekh, N., i in. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: An analysis of the national center for health statistics database. <i>BMC Gastroenterology</i> , 2016, 16(1), 117.
Ying 2019	Ying J., Chen J., Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 2019, 139, 134–142.
Yusoff 2012	Yusoff AR, Siti ZM, Muzammil AR, i in. Cholangiocarcinoma: A 10-year experience of a single tertiary centre in the multi ethnicity-Malaysia. <i>The Medical Journal of Malaysia</i> , 2012, 67(1), 45–51.

Referencja	Opis bibliograficzny
Zarządzenie 2025	Zarządzenie 48/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.), https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/_public/zarzadzania_prezesa/zarzadzania_2025/zarzadzanie_48-2025-dsoz.pdf (data dostępu: 18.08.2025 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2023	Alberta Health Services – Guideline Resource Unit. Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer. Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6. Effective date: June 2023
AWMSG 2021	Pemigatinib (Pemazyre®) – medicine recommendation. Date of issue: 05/05/2021 https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pemigatinib-pemazyre/ (data dostępu: 21.08.2025 r.)
AWTTC 2024	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Our Committees https://awttc.nhs.wales/about-us/our-committees/#AWMSG (data dostępu: 21.08.2025 r.)
BSG 2023	Rushbrook S.M., Kendall T.J., Zen Y., i in., British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma, „Gut” t. 73 nr 1 (2024)
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation. Pemigatinib (Pemazyre) April 2022. Volume 2 Issue 4 https://www.cda-amc.ca/pemigatinib (data dostępu: 21.08.2025 r.)
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada. Reimbursement Recommendation Pemigatinib (Pemazyre) https://www.cda-amc.ca/pemigatinib-0 (data dostępu: 18.08.2025 r.)
CDA-AMC 2024a	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada. News. We're officially launching Canada's Drug Agency. https://www.cda-amc.ca/news/were-officially-launching-canadas-drug-agency (data dostępu: 21.08.2025 r.)
CWG 2020	Alvaro, D., Hassan, C., Cardinale, V., i in. Italian clinical practice guidelines on cholangiocarcinoma – part II: Treatment. Digestive and Liver Disease, 2020, 52(12), 1430–1442.
EASL-ILCA 2023	Alvaro D., Gores G.J., Walicki J., i in., EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma, Journal of Hepatology, 2023, 79(1), 181–208.
ESMO 2025	Vogel A., Ducreux M., ESMO Guidelines Committee, ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open. 2025;10(1):104003
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) https://www.g-ba.de/beschluesse/5049/ (data dostępu: 21.08.2025 r.)
HAS 2013	Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). 2013. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr (data dostępu: 21.08.2025 r.)
HAS 2021	Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence avis 21 Juillet 2021. Pemigatinib (Pemazyre®) 4,5 mg – 9 mg – 13 mg, comprimés. Première évaluation. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289378/fr/pemazyre-pemigatinib (data dostępu: 21.08.2025 r.)
HAS 2021a	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Summary. Pemigatinib (Pemazyre®) 4,5 mg – 9 mg – 13 mg tablets. First assessment. 21 July 2021.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network® Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers Version 2.2025 — July 2, 2025
NICE 2021	National Institute of Health and Care Excellence. Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. Technology Appraisal guidance TA722, published: 25 August 2021

Referencja	Opis bibliograficzny
PTOK 2015	Potemski P., Polkowski W., Bujko K., i in. Nowotwory układu pokarmowego. Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, Pierwotne nowotwory wątroby. Aktualizacja na dzień 02.12.2015 r.
SEOM 2021	Gómez-España, M. A., Montes, A. F., Garcia-Carbonero, R., i in. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). Clinical and Translational Oncology, 2021, 23(5), 988–1000.
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	Macarulla T., Adeva J., Cano Osuna M.T., i in., SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for biliary tract cancer (2025). Clin Transl Oncol. 2025;27(8):3293-3306
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. Pemigatinib 4.5mg, 9mg, and 13.5mg tablets (Pemazyre®) SMC2399 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pemigatinib-pemazyre-full-smc2399/ (data dostępu: 21.08.2025 r.)
TLV 2024	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner. Pemazyre (pemigatinib), Dnr 1082/2024, https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2024-09-20-pemazyre-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html (data dostępu: 18.08.2025 r.)