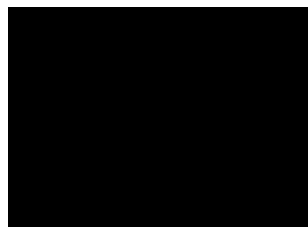




**PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®)  
W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU  
PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO  
LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, czerwiec 2025 (modyfikacja: październik 2025)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</b>		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>MSD Polska Sp. z o.o. Ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa</b>		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU .....	8
STRESZCZENIE .....	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	21
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	22
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	23
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	24
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	26
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	27
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	28
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	31
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	32
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	35
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	42
4.1. WSTĘP .....	42
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	43
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH. 47	
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANOWANYM NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH .....	50
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU I LINII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANOWANYM NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH .....	68
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ W PORÓWNIANIU DO DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH .....	78
6.1. PORÓWNIANIE POŚREDNIE Z DOPASOWANIEM POPULACJI - ██████████ .....	78
6.2. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE Z META-ANALIZAMI SIECIOWYMI .....	88
7. DODATKOWE BADANIA UZUPEŁNIAJĄCE DLA PEMBROLIZUMABU STOSOWANEGO Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ .....	92
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU .....	94
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE – POZOSTAŁE WYNIKI .....	97
10. DYSKUSJA .....	102
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	111
12. WNIOSKI KOŃCOWE.....	114
13. BIBLIOGRAFIA .....	116
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW.....	125
15. ANEKS.....	131
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	131
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	139
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	139

15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	140
15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA PEMBROLIZUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ.....	152
15.6.	WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	161
15.7.	DODATKOWE DANE Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH/PORÓWNAŃ POŚREDNICH OTRZYMANE OD ZAMAWIAJĄCEGO .....	194
15.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU .....	197
15.8.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	197
15.9.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	226
15.10.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	230
15.11.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE.....	235
15.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 .....	236
15.13.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....	239
15.14.	TABELE POMOCNICZE.....	241
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” .....	250
15.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU .....	253

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
<b>AJCC</b>	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AK</b>	Analiza kliniczna
<b>AMSTAR</b>	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala stosowana do oceny jakości przeglądów systematycznych
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BTC</b>	ang. <i>Biliary tract cancer</i> ; <i>Rak dróg żółciowych</i>
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CR</b>	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CrI</b>	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>DGN</b>	Dolna granica normy
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
<b>eCCA (lub ECC)</b>	ang. <i>Extrahepatic cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (pozawątrobowych)
<b>ECOG (skala/klasyfikacja)</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>EQ-5D-5L</b>	ang. <i>The EuroQoL five dimensions, five level index</i> ; 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>HBV</b>	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>iCCA (lub ICC)</b>	ang. <i>Intrahepatic cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartylowy
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IRR</b>	ang. <i>Infusion related reaction</i> ; Reakcje związane z infuzją [wlewem] leku
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>MAIC</b>	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji
<b>MD</b>	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
<b>MedDRA</b>	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MRI</b>	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NMA</b>	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
<b>P</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>pc.</b>	Powierzchnia/powierzchni ciała
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci komórki 1
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
<b>PET</b>	Pozytronowa tomografia emisyjna
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
<b>PR</b>	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PRAC</b>	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
<b>RMP</b>	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan Zarządzania Ryzykiem
<b>RMST</b>	ang. <i>Restricted mean survival time</i> ; Ograniczony średni czas przeżycia
<b>RR</b>	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Stosunek wskaźników
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SUCRA</b>	ang. <i>Surface under the cumulative ranking curve</i> ; Pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu
<b>TMB</b>	ang. <i>Tumor mutation burden</i> ; Obciążenie mutacjami tkanki guza
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>U</b>	ang. <i>Unit</i> ; Jednostka
<b>ULN</b>	ang. <i>Upper limit of normal</i> ; Górna granica normy
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [114]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. ooz. 2561, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Keytruda® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka (gruczolakoraka) dróg żółciowych u osób dorosłych.

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych [112], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [113] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [114];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane), skali NICE (badanie jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w ramach leczenia I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami gruczolakorakiem dróg żółciowych wybrano stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 badanie randomizowane III fazy, o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17] dotyczące porównania pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych;
- 1 jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe badanie II fazy NCT03260712 [18]-[20] oceniające zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych;
- jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne badanie Sasaki i wsp. 2025 [22].
- opis pojedynczego przypadku pacjenta z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych - Robinson i wsp. 2024 [21];
- [REDACTED];
- 9 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 8 z meta-analizą: [REDACTED], Li i wsp. 2025 [27], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29], Vitale i

- wsp. 2024 [30], Wang i wsp. 2025 [32], Whaley i wsp. 2025 [33], oraz Mauro i wsp. 2024 [31];
- o 1 bez meta-analizy: Heumann i wsp. 2024 [34];
  - 8 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda® (pembrolizumab) [35], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego Keytruda® [36], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [37], wyciągi z zaleceń *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dotyczące sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem [38]-[40], ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) opublikowaną przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [41], raporty o zdarzeniach/działaniach niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [42];
  - 2 badania nieopublikowane: NCT06282575 [43] oraz NCT06988592 [44].

#### **WYNIKI:**

#### **Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem placebo+gemcytabina+cisplatyna**

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17] była ocena efektywności klinicznej pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

Pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1 do dwóch grup:

- grupy badanej (N=533) leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym dożylnie raz na 3 tygodnie, w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyną w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> podawanymi dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli;
- grupy kontrolnej (N=536) stosującej placebo imitujące pembrolizumab, podawane dożylnie raz na 3 tygodnie, w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyną w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> podawanymi dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli [1].

Leczenie kontynuowano do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody lub z innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Stosowanie pembrolizumabu i placebo były ograniczone do 35 cykli, cisplatyna była ograniczona do ośmiu cykli, natomiast nie było limitu liczby cykli gemcytabiny [1].

**Pomimo, że badanie to uwzględnia porównanie z nieodpowiednim komparatorem, to opisano jego wyniki, ponieważ stanowiło podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w leczeniu raka dróg żółciowych, a ponadto zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim ze zdefiniowanym komparatorem tj. durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.**

#### Skuteczność kliniczna

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - o wyższym przeżyciem całkowitym (z redukcją ryzyka zgonu wynoszącą 17% w finalnej analizie, oraz 16% i 14% w kolejnych, dodatkowych analizach); wyraźną i trwałą separację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pomiędzy grupą leczoną pembrolizumabem a placebo zaobserwowano już po 3 miesiącach od randomizacji;
  - o większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie trwającej 6 (NNT=9) i 12 miesięcy (NNT=8) w czasie pierwszej analizy pośredniej;
  - o większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie trwającej 12 (NNT=10) i 24 miesiące (NNT=9) w czasie analizy finalnej;
  - o większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie trwającej co najmniej 18 miesięcy (NNT=11)

w czasie dodatkowej analizy danych zbieranych do 14 listopada 2023 roku;

- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. Założona granica skuteczności dla statystycznie istotnej korzyści w zakresie przeżycia bez progresji w grupie pembrolizumabu nie została osiągnięta (HR=0,86 [95% CI] 0,75; 1,00; p=0,023) w czasie pośredniej analizy danych, niemniej jednak odnotowano trend na korzyść pembrolizumabu. Podobne wyniki uzyskano w dodatkowej analizie danych zbieranych do 14 listopada 2023 roku (po medianie okresu obserwacji wynoszącej 36,6 miesiący (zakres 29,2-49,4); niemniej jednak odnotowano trend na korzyść pembrolizumabu. W końcowej analizie post-hoc wykazano podobne wyniki dla przeżycia bez progresji (HR=0,87 [95% CI 0,76–0,99]), które znalazły się na granicy istotności statystycznej; **niemniej jednak przy standardowym założeniu o poziomie wyznaczającym istotność statystyczną wynoszącym p<0,05, uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie wydłużenie PFS**);
  - prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w czasie pierwszej analizy pośredniej, finalnej oraz dodatkowej (dane zbierane do 14 listopada 2023 roku);
  - prawdopodobieństwa uzyskania wskaźnika kontroli choroby w czasie finalnej analizy danych;
  - prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej odpowiedzi, stabilizacji choroby, progresji choroby, braku możliwości oceny) w czasie finalnej analizy danych;
  - sześciu wstępnie określonych domen związanych z jakością życia, w tym: ogólnym stanie zdrowia/jakości życia, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu w zakresie pełnienia ról, w skali objawów żółtaczk, nasilenia bólu, a także skali VAS EQ-5D-5L;
  - czasu do pogorszenia jakości życia w następujących domenach: ogólnym stanie zdrowia/jakości życia, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowania w zakresie pełnienia ról, objawów żółtaczk i nasilenia bólu.

**Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [1]-[17].**

Punkt końcowy	Punkt odcięcia zbierania danych	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	HR lub inny parametr [95% CI]*	Wartość p
<b>Przeżycie całkowite</b>					
<b>Mediana przeżycia całkowitego [95% CI] (miesiące)</b>	Finalna analiza – dane zbierane do 15 grudnia 2022 roku (po medianie okresu obserwacji 25,6 miesiąca)	12,7 [11,5; 13,6]	10,9 [9,9; 11,6]	0,83 [0,72; 0,95]*	<b>0,0034*</b>
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach [95% CI]# (%)</b>		52% [47; 56]	44% [40; 48]	-	-
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 24 miesiącach [95% CI]# (%)</b>		25% [21; 29]	18% [15; 22]	-	-
<b>Mediana przeżycia całkowitego [95% CI] (miesiące)</b>	Dodatkowa analiza – dane zbierane do 13 kwietnia 2023 roku (po medianie okresu obserwacji 29,5 miesiąca)	12,7 [11,5; 13,6]	10,9 [9,9; 11,6]	0,84 [0,74; 0,96]*	<b>&lt;0,05*</b>
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 24 miesiącach # (%)</b>		24,7%	19,1%	-	-

Punkt końcowy	Punkt odcięcia zbierania danych	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	HR lub inny parametr [95% CI]*	Wartość p
<b>Mediana przeżycia całkowitego [95% CI] (miesiące)</b>	Dodatkowa analiza – dane zbierane do 14 listopada 2023 roku (po medianie okresu obserwacji 36,6 miesiąca)	12,7 [11,5; 13,6]	10,9 [9,9; 11,6]	0,86 [0,75; 0,98]*	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b>
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 36 miesiącach [95% CI]# (%)</b>		13%	11%	-	-
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w centralnej, zamaskowanej, niezależnej ocenie</b>					
<b>Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [95% CI] (miesiące)</b>	pośrednia analiza	6,5 [5,7; 6,9]	5,6 [5,1; 6,6]	0,86 [0,75; 1,00]*	0,023*
<b>Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [95% CI] (miesiące)</b>	finalna analiza	6,5 [5,7; 6,9]	5,6 [4,9; 6,5]	0,87 [0,76; 0,99]*	0,0171
<b>Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [95% CI] (miesiące)</b>	dodatkowa analiza 14 listopada 2023 roku	6,5 [5,7; 6,9]	5,6 [4,9; 6,5]	0,85 [0,75; 0,97]*	-
<b>Wskaźnik PFS po 24 miesiącach [95% CI]# (%)</b>	finalna analiza	9% [6; 12]	5% [3; 8]	-	-
<b>Punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie</b>					
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź), n (%) [95% CI]</b>	Pierwsza analiza pośrednia	153 (29%) [25; 33]	153 (29%) [25; 33]	Różnica pomiędzy terapiami w punktach procentowych: 0,2 [-5,2; 5,6] <sup>^</sup>	0,47 <sup>^</sup>
<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie [95% CI] (miesiące)</b>		9,7 [6,9; 12,2]	6,9 [5,7; 8,2]	-	-
<b>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą po 6 miesiącach, n (%)</b>		103* (67%) (N=153)	86 (56%) (N=153)	RB=1,20 [1,003; 1,43] <sup>^</sup>	<b>&lt;0,05</b> <b>NNT=9</b> <b>[5; 491]<sup>^</sup></b>
<b>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą po 12 miesiącach, n (%)</b>		63* (41%) (N=153)	43 (28%) (N=153)	RB=1,47 [1,07; 2,02] <sup>^</sup>	<b>&lt;0,05</b> <b>NNT=8</b> <b>[5; 42]<sup>^</sup></b>
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź), n (%) [95% CI]</b>	Finalna analiza – <i>post-hoc</i>	156 (29%) [25; 33]	152 (28%) [25; 32]	RB=1,03 [0,85; 1,25] <sup>^</sup>	>0,05 <sup>^</sup>
<b>Wskaźnik kontroli choroby, n (%) [95% CI]</b>		399 (75%) [71-79]	405 (76%) [72; 79]	RB=0,99 [0,92; 1,06] <sup>^</sup>	>0,05 <sup>^</sup>
<b>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą po</b>		28* (18%) [11; 26] (N=156)	9* (6%) [2; 13] (N=152)	RB=3,03 [1,51; 6,15] <sup>^</sup>	<b>&lt;0,05</b> <b>NNT=9</b> <b>[6; 21]<sup>^</sup></b>

Punkt końcowy	Punkt odcięcia zbierania danych	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	HR lub inny parametr [95% CI]*	Wartość p
<b>24 miesiącach, n (%) [95% CI]</b>					
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		2,8 [1,5; 4,2] (N=156)	2,8 [1,5; 4,2] (N=152)	-	-
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		8,3 [6,9; 10,2]	6,8 [5,7; 7,1]	-	-
<b>Jakość życia</b>					
<b>Czas do pogorszenia ogólnego zdrowia/jakości życia, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Od randomizacji do 18 tygodnia terapii	NR [15,41; NR]	21,22 [8,31; NR]	0,86 [0,70; 1,07]*	0,16*
<b>Czas do pogorszenia funkcjonowania fizycznego, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		NR [7,69; NR]	11,99 [7,66; NR]	0,95 [0,78; 1,17]*	0,64*
<b>Czas do pogorszenia pełnienia ról, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		6,47 [4,63; 4,96]	5,75 [4,67; 9,30]	0,98 [0,81; 1,18]*	0,83*
<b>Czas do pogorszenia żółtaczk, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		NR [16,36; NR]	NR [NR; NR]	1,20 [0,94; 1,54]*	0,15*
<b>Czas do pogorszenia nasilenia bólu, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	0,79 [0,59; 1,05]*	0,11*

\*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. #z uwagi na fakt, że wskaźniki przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera, odstąpiono od obliczania parametru RR [95% CI]. NR – nie raportowano/nie osiągnięto; HR – hazard względny; RB – względna korzyść.

#### Profil bezpieczeństwa

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; w tym 1-2 stopnia nasilenia, 3 stopnia nasilenia, 4 stopnia nasilenia, 3-4 stopnia nasilenia czy 3-5 stopnia nasilenia;
  - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania co najmniej jednego z otrzymywanych leków;
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych;
  - działań niepożądanych, w tym o 3-4 stopniu nasilenia, 3-5 stopnia nasilenia;
  - działań niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania co najmniej jednego z otrzymywanych leków;
  - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania wszystkich otrzymywanych leków;
  - działań niepożądanych prowadzących do zgonu;
  - następujących najczęstszych działań niepożądanych, takich jak: obniżenie liczby neutrofilów, niedokrwistości, obniżenia liczby płytek krwi, nudności, zmęczenia, obniżenia liczby leukocytów;

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia:
  - zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (prowadzących do zgonu; NNT=31);
- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją (NNH=10), w tym o 3-4 stopniu nasilenia (NNH=32), 3-5 stopniu nasilenia (NNH=27);
  - konieczności otrzymania ogólnoustrojowych kortykosteroidów z powodu zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją (NNH=23);
  - niedoczynności przytarczyc o podłożu immunologicznym (NNH=16);
  - zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (NNH=32);

w momencie finalnej analizy danych.

**Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [1]-[17].**

Punkt końcowy, n/N (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	524 (99%)	532 (<100%)	0,99 [0,98; 1,01]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia nasilenia	73 (14%)	83 (16%)	0,89 [0,66; 1,19]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 3 stopnia nasilenia	287 (54%)	270 (51%)	1,07 [0,96; 1,20]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 4 stopnia nasilenia	133 (25%)	130 (24%)	1,03 [0,84; 1,27]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 3 lub 4 stopnia nasilenia	420 (79%)	400 (75%)	1,06 [0,99; 1,13]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 5 stopnia nasilenia (prowadzące do zgonu)	31 (6%)	49 (9%)	0,64 [0,42; 0,98]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=31 [16; 688]</b>
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 3-5 stopnia nasilenia	451* (85,3%)	449* (84,1%)	1,01 [0,96; 1,07]	>0,05	-
<b>Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem), występujące u <math>\geq 20\%</math> pacjentów którejkolwiek z grup</b>					
Obniżenie liczby neutrofilów	321 (61%)	320 (60%)	1,01 [0,92; 1,12]	>0,05	-
Niedokrwistość	278 (53%)	269 (50%)	1,04 [0,93; 1,17]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi	199 (38%)*	197 (36%)*	1,02 [0,87; 1,19]	>0,05	-
Nudności	195 (37%)	219 (41%)	0,90 [0,77; 1,04]	>0,05	-
Zmęczenie	154 (29%)*	147 (27%)*	1,06 [0,87; 1,28]	>0,05	-
Obniżenie liczby leukocytów	139 (27%)*	124 (24%)*	1,13 [0,92; 1,40]	>0,05	-

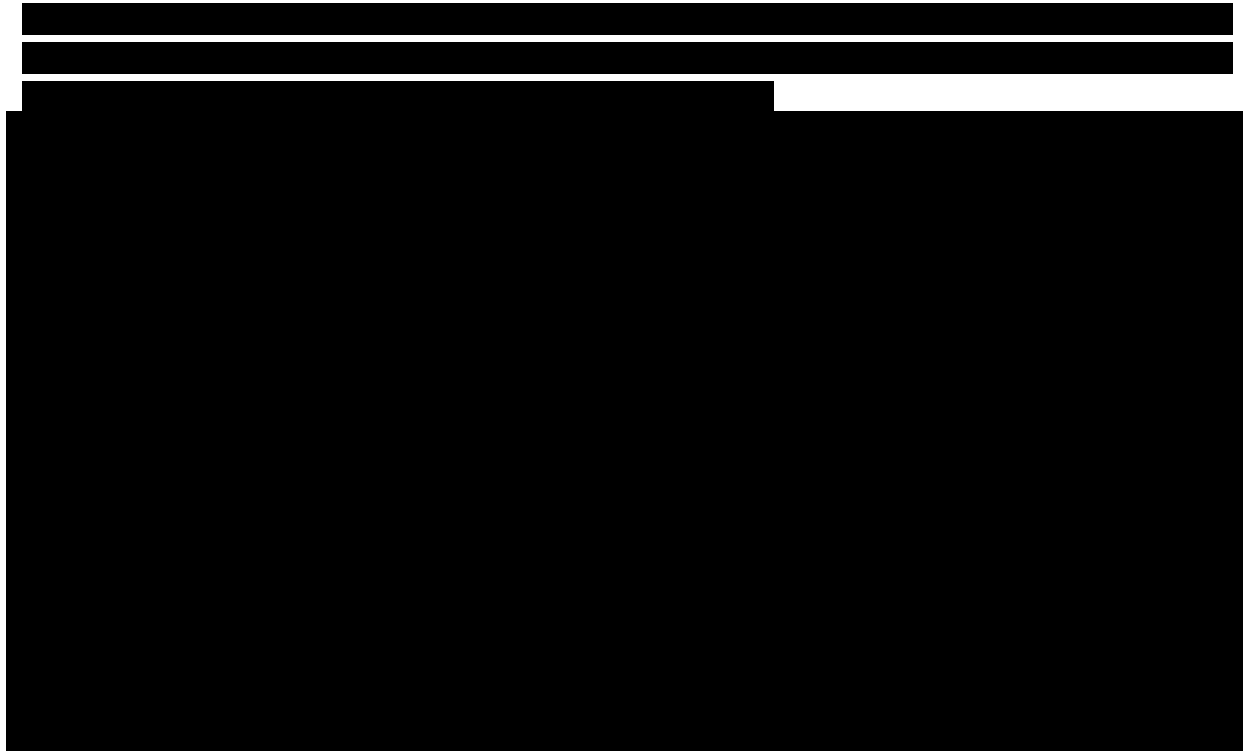
Punkt końcowy, n/N (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją</b>					
<b>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją</b>	117 (22%)	69 (13%)	1,71 [1,31; 2,25]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [7; 21]</b>
<b>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją o 3-4 stopniu nasilenia</b>	37 (7%)	21 (4%)	1,78 [1,06; 2,98]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=32 [16; 295]</b>
<b>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją o 3-5 stopniu nasilenia [analiza danych zbieranych do 13 kwietnia 2023 roku]</b>	40 (7,6%)	21 (3,9%)	1,92 [1,16; 3,20]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=27 [15; 117]</b>
<b>Pacjenci, którzy otrzymali ogólnoustrojowe kortykosteroidy z powodu zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją</b>	48 (9%)	26 (5%)	1,86 [1,18; 2,95]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=23 [13; 85]</b>

\*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Chemioterapia= gemcytabina+cisplatyna

**Skuteczność kliniczna stosowania pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna w pośrednim porównaniu do komparatora – durwalumabu+gemcytabiny+cisplatyny – wyniki porównań pośrednich na podstawie przeglądów systematycznych**

Zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne uwzględniające porównanie pośrednie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych: [redacted] [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29].

**Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej z przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem durwalumabu + gemcytabina+cisplatyna w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Referencja	Porównanie	Populacja	Parametr [95% CI lub CrI], wartość p
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wang i wsp. 2024 [28]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=1,02 [0,86; 1,21], p=0,83
<b>Xu i wsp. 2025 [29]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=0,97 [0,76; 1,23], p>0,05
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)</b>			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

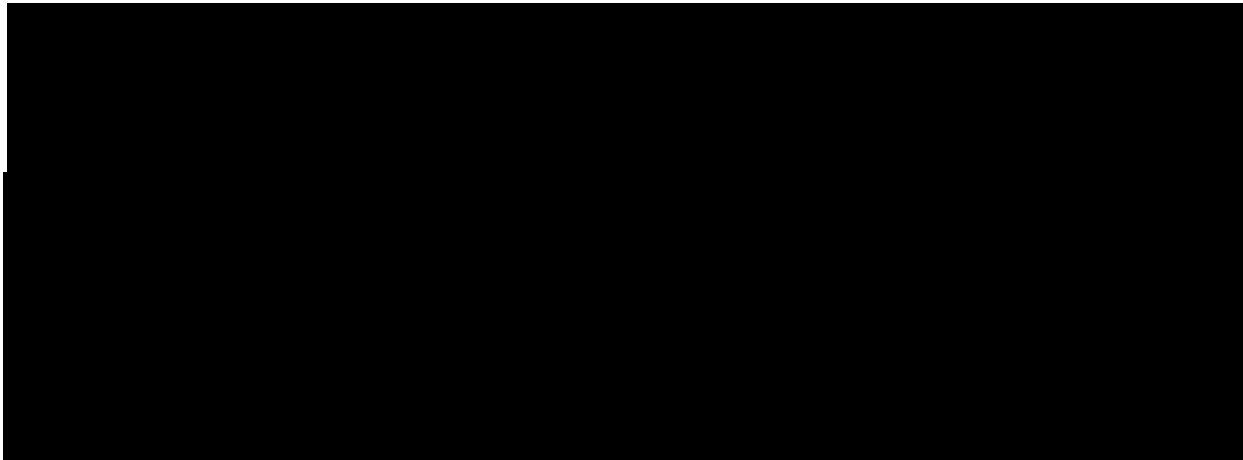
Referencja	Porównanie	Populacja	Parametr [95% CI lub CrI], wartość p
<b>Wang i wsp. 2024 [28]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=0,95 [0,81; 1,11]; p=0,53
<b>Xu i wsp. 2025 [29]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=0,87 [0,70; 1,09], p>0,05
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CrI – przedział wiarygodności; HR – hazard względny; OR – iloraz szans.

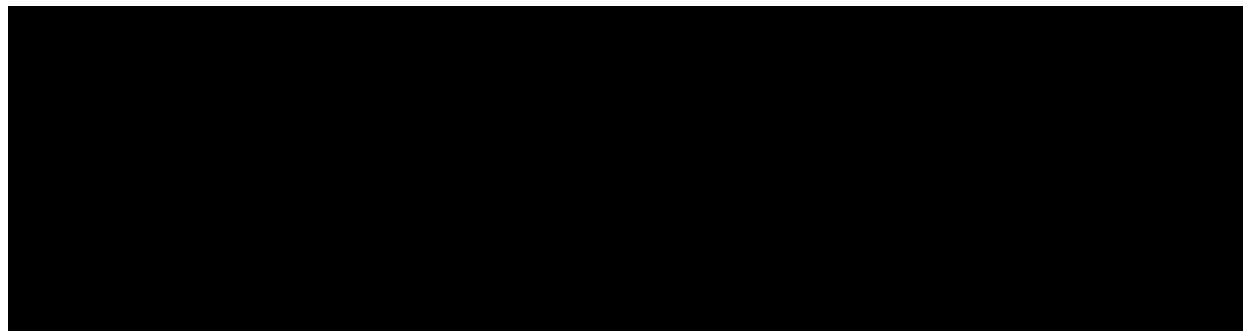
Wyniki wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, niezależnie od zastosowanych metod przeprowadzenia obliczeń jednoznacznie wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z durwalumabem stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:

- przeżycia całkowitego;
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu;
- szanse na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki z zakresu wskaźników przeżycia są spójne w populacji ogólnej pacjentów jak również w subpopulacji pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego.



CrI – przedział wiarygodności; OR – iloraz szans.



### ***Badania dodatkowe dla pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny***

**Wyniki badań dodatkowych są zasadniczo ogólnie spójne z rezultatami badania III fazy KEYNOTE-966, i wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w terapii zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych.** W badaniu NCT03260712 [18]-[20] wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- wskaźnikiem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach terapii, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 wynoszącym 61,1% (63,3% zgodnie z kryteriami iRECIST);
- medianą przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wynoszącą 8,28 miesiąca zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (8,34 miesiąca zgodnie z kryteriami iRECIST);
- częściową odpowiedzią na leczenie u 40,8% pacjentów;
- medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 13,4 miesiąca.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów, a 4% pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: gorączka (8%), infekcja (8%) i posocznica (8%). Z kolei nieciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich pacjentów (100%), w tym najczęściej obserwowano: zmęczenie (70%), niedokrwistość (58%), nudności (54%), obniżenie liczby neutrofilów (48%), zaparcia (44%) i obrzęk kończyn (40%) [19]-[20].

W opisie przypadku pacjenta z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, Robinson i wsp. 2024 [21], stosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z gemcytabiną i cisplatyną wiązało się z uzyskaniem trwałej odpowiedzi na leczenie, z brakiem progresji choroby przez 38 miesięcy od rozpoczęcia leczenia immunoterapią, obniżeniem poziomu markerów nowotworowych i ustąpienia objawów choroby [21].

W badaniu retrospektywnym z rzeczywistej praktyki klinicznej Sasaki i wsp. 2025 [22] przeprowadzonym w populacji 36 pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym lub nieoperacyjnym) rakiem dróg żółciowych nie osiągnięto mediany PFS w wyniku terapii wnioskowaną interwencją, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 168 dni. Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i wskaźnik kontroli choroby wyniosły odpowiednio 30,6% i 91,7%. Nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (100%), w tym u 72,2% o nasileniu 3-4 stopnia. Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym raportowano u 25% chorych leczonych pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną [22].

### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu***

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [35]-[42], dotyczyły stosowania pembrolizumabu w szerokiej populacji pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi, w tym z rakiem dróg żółciowych. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu jest dobrze poznany i udokumentowany w toku wieloletnich badań [35].

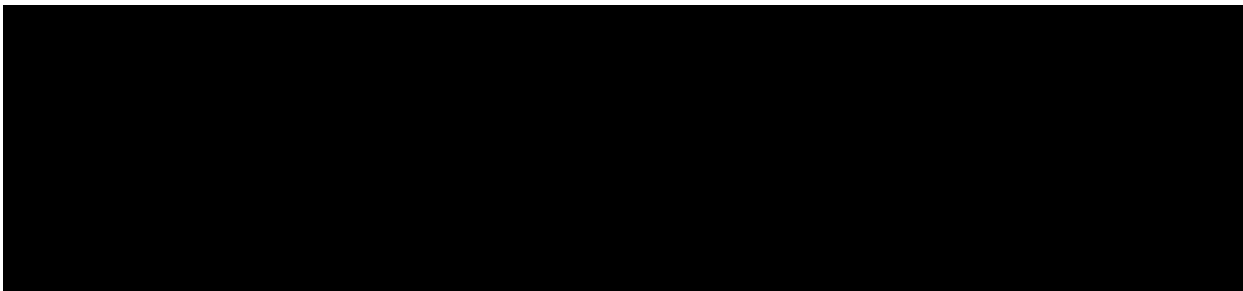
Do najczęściej występujących działań niepożądanych w populacji pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią należały: niedokrwistość (53%), nudności (52%), biegunka (36%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofilów (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię [35], [36], [41].

Stosowanie pembrolizumabu, podobnie jak innych immunoterapii, w tym durwalumabu, wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, które mogą dotyczyć jednocześnie więcej niż jednego układu w organizmie jak również reakcji związanych z infuzją. W związku z powyższym należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnej identyfikacji i zarządzania tego typu działaniami [35].

### ***Opracowania (badania) wtórne:***

Poniżej podsumowano kluczowe wnioski z przeglądów systematycznych: Li i wsp. 2025 [27], Vitale i wsp. 2024 [30] Mauro i wsp. 2024 [31], Wang i wsp. 2025 [32], Whaley i wsp. 2025 [33], Heumann i wsp. 2024 [34] oraz [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29], dotyczące porównania wnioskowanej interwencji z gemcytabiną i cisplatyną.

Pomimo pewnych różnic w metodyce przeprowadzenia porównania czy liczbie włączonych do meta-analiz badań, wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych jednoznacznie wskazują, że zastosowanie **pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym, jak również przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu** (jedynie w opracowaniu Li i wsp. 2025 [27] nie wykazano różnic w PFS).



W opracowaniu Wang i wsp. 2025 [32] wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się istotnie statystycznie:

- niższym ryzykiem zgonu;
- wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia jak i 3-5 stopnia nasilenia.

**Wyniki porównań pośrednich są zasadniczo spójne z wynikami porównań bezpośrednich z badania KEYNOTE-966.**

### **WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ:**

**Ze względu na niespecyficzne objawy raka dróg żółciowych we wczesnych stadiach i bardzo agresywny charakter choroby, większość pacjentów diagnozuje się w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium choroby, w przypadku którego praktycznie nie jest możliwe całkowite wyleczenie choroby. Ze względu na zły stan ogólny pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, druga i kolejne linie chemioterapii są często przeciwwskazane. Zatem kluczowe jest opracowywanie i wdrażanie najskuteczniejszych terapii już od pierwszej linii leczenia.**

**Założeniem terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli jest odblokowanie aktywności układu immunologicznego, który nie jest w stanie efektywnie odpowiadać na obecność nowotworu. Pembrolizumab to humanizowane monoklonalne przeciwciało IgG4, które wiąże się z białkiem PD-1 z dużym powinowactwem i zapobiega wiązaniu się białka PD-1 z białkiem PD-L1 lub innym ligandem, białkiem PD-L2.**

**Wyniki badania rejestracyjnego wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu do samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną (będącej standardem terapeutycznym przed wprowadzeniem immunoterapii to leczenia raka dróg żółciowych) wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie poprawą przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Wyraźną i trwałą separację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pomiędzy grupami zaobserwowano już po 3 miesiącach terapii. Pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną był stosunkowo dobrze tolerowany u pacjentów z rakiem dróg żółciowych, a jego profil bezpieczeństwa**

był zgodny z dobrze poznanym w toku wieloletnich badań profilem monoterapii pembrolizumabem i chemioterapii; nie zidentyfikowano ponadto żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia była porównywalna pomiędzy pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną a samą chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną, przy czym w grupie leczonej wnioskowaną interwencją odnotowano istotnie niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu i wyższe ryzyko zdarzeń o podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją. Jednocześnie stosowanie pembrolizumabu wiąże się z porównywalnym wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem względem samej chemioterapii.

Wyniki porównań pośrednich wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu do durwalumabu stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną wiąże się z porównywalną skutecznością w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, wskaźnikiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie jak również porównywalnym ogólnym profilem bezpieczeństwa, co wynika z faktu, że oba leki należą do immunoterapii (inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych). Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w porównaniu do durwalumabu, pembrolizumab podawany jest w postaci infuzji o dwukrotnie krótszym czasie trwania (30 minut vs 1 godzina), co może być mniej uciążliwe dla pacjentów, ich opiekunów i personelu medycznego.

Biorąc pod uwagę, że zapewnienie skuteczniejszego leczenia na jak najwcześniejszym etapie leczenia może potencjalnie prowadzić do największych długoterminowych korzyści dla pacjentów, poszerzenie gamy dostępnych do zastosowania opcji leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów zwiększyłoby dostęp do kolejnej efektywnej terapii, istotnie poprawiającej wskaźniki przeżycia.

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Keytruda® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka (gruczolakoraka) dróg żółciowych u osób dorosłych.

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [112], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [114].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;

- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [112] w pierwszej kolejności identyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA);
- *European Medicines Agency* (EMA);
- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 12.06.2025 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania). W październiku 2025 roku przeprowadzono dostosowanie i uzupełnienie Analizy klinicznej z uwzględnieniem finalnej treści uzgodnionego programu lekowego oraz referencji wskazanych do uwzględnienia przez AOTMiT w piśmie dotyczącym minimalnych wymogów).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;

- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 12.06.2025 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania). W październiku 2025 roku przeprowadzono dostosowanie i uzupełnienie Analizy klinicznej z uwzględnieniem finalnej treści uzgodnionego programu lekowego [119] oraz referencji wskazanych do uwzględnienia przez AOTMiT w piśmie dotyczącym minimalnych wymogów.

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (gruczolakorakiem) dróg żółciowych, w I linii leczenia, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.5 [119];
- **(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*): podanie pembrolizumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [35] i zmodyfikowaną wersją programu lekowego B.5 [119];
- **(C) komparator/refundowaną technologię opcjonalną** (ang. *comparison*) które stanowi stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną;
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*):

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
- czas do wystąpienia drugiej progresji choroby [lub zgonu]; (ang. *time to progression on second line treatment*; PFS2);
- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TDST);
- ryzyko zgonu;
- czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT);
- odpowiedź na leczenie, w tym całkowita (CR), częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), obiektywna odpowiedź na leczenie (CR+PR), wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- jakość życia (ang. *quality of life*; QoL);

b) w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich);
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
  - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$  zgodnie z CTCAE;
  - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
  - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem dróg żółciowych, stosujący pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (zgodnie ze schematem PICO); dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej, tj. z rakiem dróg żółciowych, z uwagi na fakt, że gruczolakorak stanowi ponad 90% [116] wszystkich raków dróg żółciowych;
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;

- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których pembrolizumab stosowano:
  - w porównaniu z komparatorami innymi niż zdefiniowane (za wyjątkiem badań rejestracyjnych i badań koniecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego);
  - w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym;
  - w skojarzeniu z innymi lekami niż wymienione;
  - w populacji innej niż wnioskowana;
  - jedynie w populacji pediatrycznej (<18 roku życia);
- badań:
  - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
  - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
  - oceniających efektywność kosztową;
  - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą);
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych.

## **2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA**

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (99%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH**

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [112].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z najnowszą procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *Risk of Bias 2*; RoB2) opisaną w *Cochrane Handbook* [149], [150]. Narzędzie RoB2 pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach klinicznych w obrębie 5 domen:

- domeny 1 – ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, pozwalającego na losowy przydział pacjentów do poszczególnych grup podczas

randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych grupach pod względem kluczowych cech demograficznych i klinicznych/związanych z przebiegiem choroby);

- domena 2 – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu odstępstw do przypisanych drogą randomizacji interwencji (zaślepienie pacjentów oraz personelu uczestniczącego w badaniu, osób oceniających wyniki oraz rodzaj analizy danych);
- domena 3 – ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych;
- domena 4 – ryzyko błędu systematycznego związane z metoda pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ramionach w badaniu);
- domena 5 – ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników.

W każdej z domen ryzyko błędu systematycznego jest oceniane z pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych, w oparciu o informacje uwzględnione w zidentyfikowanych referencjach do badania. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*). Końcowa ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, in najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę RoB2 [149], [150].

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku [112] przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [117].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [112], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [118] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [118].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [118].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.14, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

## 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
  - charakterystykę interwencji;
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
  - okres obserwacji;
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
  - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędą standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [115].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych

przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych;
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji;
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego;
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016;
- StatsDirect®.

### 2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [121]-[125].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [122] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [124]-[126].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

Inną metodę porównania pośredniego stanowi porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), które ma na celu bardziej wiarygodne porównanie dwóch interwencji, z uwzględnieniem różnic pomiędzy badaniami w rozkładzie zmiennych wpływających

na wynik (tj. pod względem kluczowych czynników rokowniczych dla danego schorzenia, np. wieku, stadium choroby, liczby stosowanych wcześniej terapii). Dzięki zastosowaniu tej metody możliwe jest zmniejszenie niejednorodności (heterogeniczności) klinicznej, będącej następstwem odmiennych charakterystyk wyjściowych pacjentów uczestniczących w badaniach wykorzystanych do porównania. Do przeprowadzenia MAIC niezbędny jest dostęp do wyników indywidualnych pacjentów, w przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego uwzględniającego zagregowane wyniki dla wszystkich chorych. W ramach MAIC, na podstawie indywidualnych danych chorych, przeprowadza się ważenie efektu interwencji, aby oszacować, jaki wynik zdrowotny powinien być osiągnięty w populacji badania z ramienia stosującego komparator [148].

### **Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych**

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstępiania od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

## **3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO**

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [116].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (gruczolakorakiem) dróg żółciowych, w I linii leczenia, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.5 [119].**

Rak dróg żółciowych (ang. *biliary tract cancer*, BCT, pl. RDŻ) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z nabłonka wyścielającego drogi żółciowe. Ponad 90% nowotworów dróg żółciowych stanowią

gruczolakoraki (wywodzące się z nabłonka gruczołowego) a pozostałe to zazwyczaj raki płaskonabłonkowe [127].

Pod względem lokalizacji anatomicznej raki dróg żółciowych można sklasyfikować następująco:

- cholangiocarcinoma (CCA), znany również jako rak przewodów żółciowych, który występuje w komórkach dróg żółciowych, w tym:
  - rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych (ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma*; iCCA), który atakuje przewody żółciowe w wątrobie (około 10-20% wszystkich CCA);
  - rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (ang. *extrahepatic cholangiocarcinoma*; eCCA), który atakuje przewód żółciowy wspólny poza wątrobą;
    - rak okołownękowy CCA (ang. *perihilar CCA*; pCCA) występuje w obszarze, w którym lewy i prawy przewód wątrobowy wychodzą z wątroby i łączą się, tworząc przewód wątrobowy wspólny (około 50-60% wszystkich CCA);
    - rak dystalny CCA (ang. *distal CCA*; dCCA) występuje w obszarze, w którym przewody z wątroby i pęcherzyka żółciowego łączą się, tworząc przewód żółciowy wspólny (około 20-30% wszystkich CCA);
- rak pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder cancer*; GBC), który występuje w komórkach pęcherzyka żółciowego [128], [129], [130].

Rak dróg żółciowych należy do grona chorób rzadkich, stanowiąc <1% wszystkich nowotworów u ludzi [147]. W badaniu GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Statistics*), w 2022 roku [146] na świecie pod względem zapadalności:

- rak pęcherzyka żółciowego plasował się na 22 miejscu wśród nowotworów złośliwych, z liczbą 122 491 zdiagnozowanych przypadków, i standaryzowanym względem wieku współczynnikiem zapadalności wynoszącym 1,2 na 100 000 osób;
- rak wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych plasował się na 6 miejscu wśród nowotworów złośliwych, z liczbą 866 136 zdiagnozowanych przypadków, i standaryzowanym względem wieku współczynnikiem zapadalności wynoszącym 8,6 100 000 osób.

W Polsce nowotwory dróg żółciowych stanowią około 1% zachorowań i 2,5% zgonów [127]. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2022 roku odnotowano łącznie 3011 przypadków nowotworów dróg żółciowych i wątroby (rozpoznanie: C22, C23 i C24), w tym 1469 nowotworów złośliwych pęcherzyka żółciowego i innych niedokładnie określonych części dróg żółciowych (C24 i C23) [145]. Nowotwory pęcherzyka żółciowego w polskiej populacji występują częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn [145]. Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że w 2022 roku liczba osób z rozpoznaniem nowotworu złośliwego dróg żółciowych wynosiła 6 985 osób (rozpoznanie: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) [144].

W latach 2016-2020, w momencie rozpoznania od 47% do 50% nowotworów złośliwych dróg żółciowych było diagnozowanych w uogólnionym (tj. przerzutowym) stopniu zaawansowania, a od 24% do 27% w stadium zaawansowanie regionalnego [127]. **Pod względem typu morfologicznego, 92% nowotworów złośliwych dróg żółciowych stanowiły gruczolakoraki**, 7% raki nabłonkowe a 0,3% inne rzadkie typy morfologiczne [127].

**Wnioskowane wskazanie dla pembrolizumabu jest ograniczone względem zarejestrowanego, do gruczolakoraka dróg żółciowych, natomiast w pozostałych aspektach jest zasadniczo zgodne z zarejestrowanym wskazaniem odnoszącym się do raka dróg żółciowych [35].**

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie pembrolizumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [35] i zmodyfikowaną wersją programu lekowego B.5 [119].**

Zalecana dawka pembrolizumabu wynosi 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 1. i dniu 8. co 3 tygodnie [35], [119]. Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną [119]. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności. Pembrolizumab podawany jest we wlewie dożylnym (infuzji), przez 30 minut a dawkowanie można modyfikować w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zgodnie z zleceniami przedstawionymi w ChPL.

Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone są zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku [119].

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Nadmierna ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i związanie z receptorem PD-1 na limfocytach są wykorzystywane jako jeden z mechanizmów „ucieczki” komórek nowotworowych spod nadzoru i zahamowanie immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [35].

### **(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.**

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej ESMO z 2025 roku [135], BSC z 2024 roku [137], AHS z 2023 roku [138], EASL-ILCA z 2023 roku [139], NCI z 2025 roku [140], NCCN z 2025 roku [141] (poza pembrolizumabem stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną), **opcjami zalecanymi i preferowanymi w leczeniu rozpatrywanej populacji pacjentów jest stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.** Przed rejestracją immunoterapii, standardem postępowania terapeutycznego była sama chemioterapia skojarzona gemcytabiną i cisplatyną, a w przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny podejmowano próby chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną, monoterapii gemcytabiną lub fluorouracylem [142].

Wszystkie ww. opcje są refundowane w Polsce refundowane we wskazaniach obejmujących raka dróg żółciowych (C22, C23, C24) [120].

Durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, refundowany w ramach programu lekowego B.5 został uznany za jedyny odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji, z uwagi na [116]:

- refundację w analogicznym wskazaniu tj. w gruczolakoraku dróg żółciowych, w ramach tego samego programu lekowego co docelowo pembrolizumab i zgodnie z takimi samymi kryteriami kwalifikacji;
- podobny mechanizm działania tzn. obie opcje stanowią immunoterapie (durwalumab - przeciwciało anty-PD-L1, a pembrolizumab - przeciwciała monoklonalne anty-PD-1; idea immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli opiera się na zablokowaniu jednej z tych cząsteczek, co przywraca aktywność cytotoksyczną limfocytów T);
- fakt, że w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej jest wymieniany na równi z pembrolizumabem (żadna opcja nie jest preferowana/uznana za skuteczniejszą) [135], [137], [140].

**Sama chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną została wykluczona z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji, ponieważ zgodnie z najnowszymi wytycznymi nie stanowi ona preferowanej opcji we wnioskowanym wskazaniu. W sytuacji gdy w Polsce refundowana jest już jedna z zalecanych immunoterapii (tj. durwalumab), refundacja kolejnej immunoterapii o podobnej skuteczności (tj. pembrolizumabu) w tożsamym wskazaniu nie powinna powodować zwiększenia udziału tej klasy leków w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych, a jedynie spowoduje poszerzenie gamy dostępnych do zastosowania immunoterapii, tym samym w praktyce medycznej pembrolizumab będzie zastępował jedynie durwalumab. Natomiast gemcytabina wraz z cisplatyną stosowane są u pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii (np. aktywnymi chorobami autoimmunologicznymi [119]) i/lub u osób z podtypem histologicznym raka dróg żółciowych innym niż gruczolakorak, a zatem w innej subpopulacji niż wnioskowana.**

Z uwagi na fakt, że warunkiem obligatoryjnym do zastosowania pembrolizumabu jest jednoczesna kwalifikacja pacjentów do chemioterapii gemcytabiną i cisplatiną, inne opcje chemioterapii zostały wykluczone z grona komparatorów, ponieważ zgodnie z wytycznymi, zarezerwowane są dla pacjentów z przeciwwskazaniami do standardowej chemioterapii gemcytabiną i cisplatiną.

**Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla pembrolizumabu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na październik 2025) [120].**

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/m, 1 fiol.a 10 ml	1218.0, Durvalumab	9828,00	10417,68	10417,67	Bezpłatny, w ramach programu lekowego B5.
	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 2,4 ml		2358,72	2500,24	2500,24	
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,86	85,86	Bezpłatny, w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.28
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu		17,82	18,89	18,89	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml		162,00	171,72	171,72	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml		102,60	108,76	94,45	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml		27,00	28,62	18,89	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml		205,20	217,51	188,90	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	136,08	144,24	66,40	Bezpłatny, w ramach katalogu chemioterapii załącznik C.11
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		13,61	14,43	6,64	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		68,04	72,12	33,20	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		8,64	9,18	6,64	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		62,64	66,40	66,40	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		42,12	44,65	33,20	

PLN- polski nowy złoty.

### (O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

#### a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
- czas do wystąpienia drugiej progresji choroby [lub zgonu]; (ang. *time to progression on second line treatment*; PFS2);
- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TDST);
- ryzyko zgonu;
- czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT);

- odpowiedź na leczenie, w tym całkowita (CR), częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), obiektywna odpowiedź na leczenie (CR+PR), wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- jakość życia (ang. *quality of life*; QoL);
- b) w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:**
  - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich);
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
  - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$  zgodnie z CTCAE;
  - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
  - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (■■■■).

## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 15.1.3).

**Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii, w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Kluczowe randomizowane badania kliniczne III fazy</b>			
Dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Pembrolizumab (200 mg, co 3 tygodnie) +gemcytabina+cisplatyna vs Placebo+gemcytabina+cisplatyna	bezpośrednie	Badanie o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17] – banie rejestracyjne III fazy
<b>Badania dodatkowe</b>			
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Pembrolizumab (200 mg, co 3 tygodnie) +gemcytabina+cisplatyna	-	NCT03260712 [18]-[20]
Dorosły pacjent z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	Pembrolizumab (co 3 tygodnie) +gemcytabina+cisplatyna	-	Robinson i wsp. 2024 [21]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) rakiem dróg żółciowych	Pembrolizumab +gemcytabina+cisplatyna	-	Sasaki i wsp. 2025 [22]
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Pacjenci leczeni pembrolizumabem z powodu różnych nowotworów złośliwych, w tym zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	European Medicines Agency (EMA)	Pembrolizumab	ChPL Keytruda® (pembrolizumab) [35]
			Streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Keytruda® [36]
			Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Keytruda® [36]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
				Wyciągi z zaleceń Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Keytruda® [38]-[40]
Pacjenci leczeni pembrolizumabem z powodu różnych nowotworów złośliwych, w tym zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Pembrolizumab		Ulotka dla produktu leczniczego Keytruda® [41]
Pacjenci leczeni pembrolizumabem z powodu różnych nowotworów złośliwych	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	Pembrolizumab		Lareb [42]
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>				
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych				W tym badanie TOPAZ-1 dla komparatora [25]-[26]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych				
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych		Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciąwą Uwzględnione porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna		Li i wsp. 2025 [27]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych		Przegląd systematyczny ze zrekonstruowaną analizą porównawczą typu „head-to-head” na poziomie pacjenta Uwzględnione porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna, Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs durwalumab+gemcytabina+cisplatyna		Wang i wsp. 2024 [28]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych		Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciąwą Uwzględnione porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna		Xu i wsp. 2025 [29]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna, Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs durwalumab+gemcytabina+cisplatyna		
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Przegląd systematyczny z meta-analizą Uwzględnione porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna		Vitale i wsp. 2024 [30]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Przegląd systematyczny z meta-analizą Uwzględnione porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna		Mauro i wsp. 2024 [31]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Przegląd systematyczny z meta-analizą Uwzględnione porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna		Wang i wsp. 2025 [32]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Przegląd systematyczny z meta-analizą Uwzględnione porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna		Whaley i wsp. 2025 [33]
Pacjenci z rakiem dróg żółciowych (cholangiocarcinoma) – różne stopnie zaawansowania i linie leczenia	Przegląd systematyczny bez meta-analizy, uwzględniający wiele opcji terapeutycznych, w tym porównania: Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna		Heumann i wsp. 2024 [34]
<b>Badania nieopublikowane/w toku</b>			
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, HER2-dodatni	Zabidatamab+gemcytabina+cisplatyna z lub bez inhibitora PD-L/PD-L1 (pembrolizumabu+durwalumabu) vs gemcytabina+cisplatyna + durwalumab lub pembrolizumab		NCT06282575 [43]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	gemcytabina+cisplatyna + durwalumab lub pembrolizumab		NCT06988592 [44]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

Opis zidentyfikowanego/zidentyfikowanych:

- rejestracyjnego badania randomizowanego o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17], stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 5;
- dodatkowych badań dla pembrolizumabu NCT03260712 [19]-[20] oraz Robinson i wsp. 2024 [21], przedstawiono w rozdziale 7 (podsumowanie) oraz w rozdziale 15.5;
- opracowań i przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z durwalumabem stosowanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną przedstawiono w rozdziale 6 (dodatkowe dane z tych opracowań znajdują się w rozdziale 15.6 oraz 15.7);
- pozostałych przeglądów systematycznych omówiono w rozdziale 9 (podsumowanie) oraz w rozdziale 15.6;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa pembrolizumabu omówiono w rozdziale 8 (podsumowanie) oraz w rozdziale 15.8;
- badań nieopublikowanych (w toku) dla pembrolizumabu przedstawiono w rozdziale 15.9.

Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz z charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 15.4.;
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 15.10. a przeglądów systematycznych w rozdziale 15.12;
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 15.13.

## 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17], którego celem była ocena efektywności klinicznej pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. **Pomimo, że badanie to uwzględnia porównanie z nieodpowiednim komparatorem, to opisano jego wyniki, ponieważ stanowiło podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w leczeniu raka dróg żółciowych, a ponadto zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim ze zdefiniowanym komparatorem tj. durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną (opisanym w rozdziale 6).**

W badaniu KEYNOTE-966 pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1 do dwóch grup:

- grupy badanej (N=533) leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym dożylnie raz na 3 tygodnie, w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyną w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> podawanymi dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli;
- grupy kontrolnej (N=536) stosującej placebo imitujące pembrolizumab, podawane dożylnie raz na 3 tygodnie, w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyną w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> podawanymi dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli [1].

Leczenie kontynuowano do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody lub z innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Stosowanie pembrolizumabu i placebo były ograniczone do 35 cykli, cisplatyna była ograniczona do ośmiu cykli, natomiast nie było limitu liczby cykli gemcytabiny. Uczestnicy, którzy przegrali przyjmowanie gemcytabiny, cisplatyny lub obu leków z powodu niedopuszczalnej toksyczności, mogli kontynuować stosowanie pembrolizumabu lub placebo i odwrotnie [1].

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite [1].

Szczegółowe omówienie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Podsumowanie metodyki badania KEYNOTE-966 [1]-[17].**

Opis metodyki badania	KEYNOTE-966
<b>Metodyka badania</b>	Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe przeprowadzone w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ).
<b>Populacja – główne kryteria włączenia i wykluczenia</b>	<p><b>Najważniejsze kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18 lat lub więcej; z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (w tym mieszanym rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem dróg żółciowych - cholangiocarcinoma), rakiem pęcherzyka żółciowego lub rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych;</li> <li>- choroba mierzalna według Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) w wersji 1.1;</li> <li>- stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- dostarczenie tkanki guza do oceny biomarkerów;</li> <li>- odpowiednia funkcja narządów;</li> <li>- oczekiwana długość życia ponad 3 miesiące;</li> </ul> </li> <li>- jedyną poprzednią dozwoloną terapią systemową była terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa ukończona co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej.</li> </ul> <p><b>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rakiem brodawki lub aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia systemowego w ciągu poprzednich 2 lat;</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię lekiem anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PD-L2 lub lekiem skierowanym na inny stymulujący lub współhamujący receptor komórek;</li> <li>- pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię przeciwnowotworową (np. TACE, operację paliatywną) z powodu zaawansowanego nieoperacyjnego raka dróg żółciowych (wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych lub raka pęcherzyka żółciowego), w tym leki eksperymentalne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria włączenia/wykluczenia znajdują się w rozdziale 15.4.</p>
<b>Grupa badana</b>	Pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie raz na 3 tygodnie, w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> i cisplatyną w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> podawanymi dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli. Dawkowanie pembrolizumabu zgodne z ChPL Keytruda® [35].
<b>Grupa kontrolna</b>	Placebo imitujące pembrolizumab podawane dożylnie raz na 3 tygodnie, w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> i cisplatyną w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> podawanymi dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	<p>Okres leczenia: Całe leczenie kontynuowano do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody lub z innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Pembrolizumab i placebo były ograniczone do 35 cykli, a cisplatyna była ograniczona do ośmiu cykli; nie było limitu liczby cykli gemcytabiny.</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji w analizie końcowej, zdefiniowana jako czas od losowego przydziału do 15 grudnia 2022 r., daty odcięcia zbierania danych, wyniosła 25,6 miesiąca (IQR 21,7–30,4).</p>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<p><b>Główny punkt końcowy:</b></p> <p>Przeżycie całkowite (OS) - definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny</p> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, w zależności, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie - zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, przeprowadzona centralnie, przez zamaskowany komitet, w tym: obiektywna odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie; obiektywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie.</p> <p>Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas od pierwszego udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej</p> <p>Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzona z zastosowaniem kwestionariusza Treatment of Cancer 30Item Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQC30), EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D-5L - zmiana od punktu początkowego do 18. tygodnia.</p> <p>Ocena wskaźników przeżycia w subpopulacjach zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych i klinicznych</p> <p><b>Profil bezpieczeństwa</b></p> <p>Zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne oceniano regularnie w trakcie leczenia i do 30 dni po jego zakończeniu (≤90 dni w przypadku poważnych zdarzeń)</p>

Opis metodyki badania	KEYNOTE-966
	<p>niepożądanych w przypadku braku nowej terapii przeciwnowotworowej), i klasyfikowano zgodnie ze Słownikiem medycznym działań regulacyjnych (MedDRA wersja 25.1) i oceniano zgodnie z kryteriami terminologii National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 5). Potencjalnie działania niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew zdefiniowano na podstawie listy terminów przygotowanej przez sponsora i rozważano niezależnie od przypisania ich do badanego leczenia przez badacza.</p>
<p><b>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</b></p>	<p>Skuteczność oceniano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT; tj. wszyscy uczestnicy losowo przydzieleni do grupy leczonej). Tylko uczestnicy z najlepszą ogólną odpowiedzią, całkowitą lub częściową odpowiedzią, zostali uwzględnieni w analizach czasu trwania odpowiedzi.</p> <p>Bezpieczeństwo i ekspozycję na leczenie oceniano w populacji leczonej <i>as-treated</i> (tj. wszyscy losowo przydzieleni uczestnicy, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek dowolnego badanego leczenia). Niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo nadzorował badanie i ocenił skuteczność i bezpieczeństwo w określonych wcześniej analizach okresowych. Po przejrzeniu wyników dotyczących całkowitego przeżycia z pierwszej i drugiej analizy okresowej niezależny komitet monitorujący poinformował, że nie osiągnięto progu wyższości dla grupy pembrolizumabu i zalecił kontynuowanie badania zgodnie z planem.</p>
<p><b>Zastosowane metody statystyczne</b></p>	<p>Zastosowano korektę wielokrotnego testowania hipotez przy użyciu graficznej metody Maurera i Bretza. Jednostronne granice wartości p dla stwierdzenia wyższości pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią wyniosły 0,0200 dla całkowitego przeżycia, 0,0125 dla przeżycia bez progresji i 0,0125 dla obiektywnego wskaźnika odpowiedzi.</p> <p>Przy rekrutacji 1069 uczestników, 818 zgonach i dwóch analizach okresowych oraz założeniu wykładniczego rozkładu HR=1 przez pierwsze 2 miesiące i HR=0,75 po 2 miesiącach, badanie miało około 93% mocy, aby wykazać istotną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia dla pembrolizumabu plus gemcytabiny i cisplatyny przy jednostronnym <math>\alpha=0,025</math>.</p> <p>Przy rekrutacji 1069 uczestników i założeniu 786 zdarzeń w ostatecznej analizie przeżycia bez progresji oraz wykładniczego rozkładu HR=1 przez pierwsze 2 miesiące i HR=0,7 po 2 miesiącach, badanie miało około 92% mocy, aby wykazać istotną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia dla pembrolizumabu plus gemcytabiny i cisplatyny przy jednostronnym <math>\alpha=0,0125</math>. Przy uwzględnieniu 1069 uczestników i założeniu obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie na poziomie 25% w grupie placebo, badanie miało 91% mocy, aby wykryć rzeczywistą różnicę w wskaźniku odpowiedzi na poziomie 10% przy jednostronnym <math>\alpha=0,0125</math>. Wstępnie określona finalna analiza przeżycia bez progresji i obiektywnego wskaźnika odpowiedzi miała miejsce podczas pierwszej analizy okresowej.</p> <p>Całkowite przeżycie, przeżycie bez progresji i czas trwania odpowiedzi oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Punktami czasowymi w których oceniano wskaźniki przeżycia były 12 i 24 miesiące dla całkowitego przeżycia, 6 i 12 miesięcy dla przeżycia bez progresji i czasu trwania odpowiedzi w pierwszej analizie okresowej oraz 12 i 24 miesiące dla przeżycia bez progresji i czasu trwania odpowiedzi w analizie końcowej.</p> <p>Porównania całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji między grupami oceniano przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank; wielkość różnicy w leczeniu (tj. HR i 95% CI) obliczano przy użyciu stratyfikowanego modelu regresji Coxa z metodą Efrona i zastosowanego leczenia jako zmiennej współzmiennnej. Porównania obiektywnego wskaźnika odpowiedzi między grupami oceniano przy użyciu stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena z wagami proporcjonalnymi do wielkości warstwy (grupy pacjentów w ramach badania). Czynniki stratyfikacji randomizacji zastosowano do stratyfikowanego testu log-rank, stratyfikowanego modelu regresji Coxa i stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena.</p>

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Populacja leczona obejmowała 529 uczestników w grupie pembrolizumabu (527 uczestników otrzymało jedną lub więcej dawek wszystkich leków badanych, a dwóch otrzymało jedną lub więcej dawek wyłącznie pembrolizumabu i gemcytabiny) i 534 uczestników w grupie placebo (wszyscy otrzymali jedną lub więcej dawek wszystkich leków badanych). Dane demograficzne na początku badania i charakterystyka uczestników były na ogół zrównoważone między grupami; 552 (52%) z 1069 uczestników było płci męskiej, 517 (48%) płci żeńskiej, 567 (53%) było młodszych niż 65 lat, 486 (45%)

było zrekrutowanych w Azji, 943 (88%) miało chorobę przerzutową w momencie rekrutacji do badania, a 633 (59%) miało guzy wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. U ośmiu (2%) uczestników w grupie pembrolizumabu i pięciu (1%) uczestników w grupie placebo występował mieszany rak wątrobowokomórkowy i rak dróg żółciowych [1].

Mediana czasu obserwacji w analizie końcowej, zdefiniowana jako czas od randomizacji do momentu odcięcia zbierania danych 15 grudnia 2022 roku, wyniosła 25,6 miesiąca (IQR 21,7–30,4). W populacji leczonej w sposób „as-treated”, 489 (92%) z 529 uczestników w grupie pembrolizumabu i 504 (94%) z 534 uczestników w grupie placebo przerwało leczenie, najczęściej z powodu progresji choroby. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 6,37 miesięcy (IQR 2,79–10,84) w grupie pembrolizumabu i 5,54 miesięcy (2,53–9,69) w grupie placebo. Mediana liczby podanych cykli wyniosła 9 (IQR 4–16) w grupie pembrolizumabu i 8 (4–14) w grupie placebo. W populacji zgodnej z intencją leczenia, 253 (47%) z 533 uczestników w grupie pembrolizumabu i 261 (49%) z 536 uczestników w grupie placebo otrzymało jedną lub więcej kolejnych terapii przeciwnowotworowych [1].

## 5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANOWANYM NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

### 5.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS) - GŁÓWNY PUNKT KOŃCOWY

W finalnej (15 grudnia 2022 roku) analizie stwierdzono, że 414 (78%) z 533 uczestników w grupie leczonej pembrolizumabem i 443 (83%) z 536 uczestników w grupie stosującej placebo zmarło. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 12,7 miesięcy (95% CI 11,5–13,6) w grupie pembrolizumabu i 10,9 miesięcy (9,9–11,6) w grupie placebo [1].

**Tabela 4. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite – finalna analiza oraz dodatkowa analiza [1], [6], [8], [9], [14].**

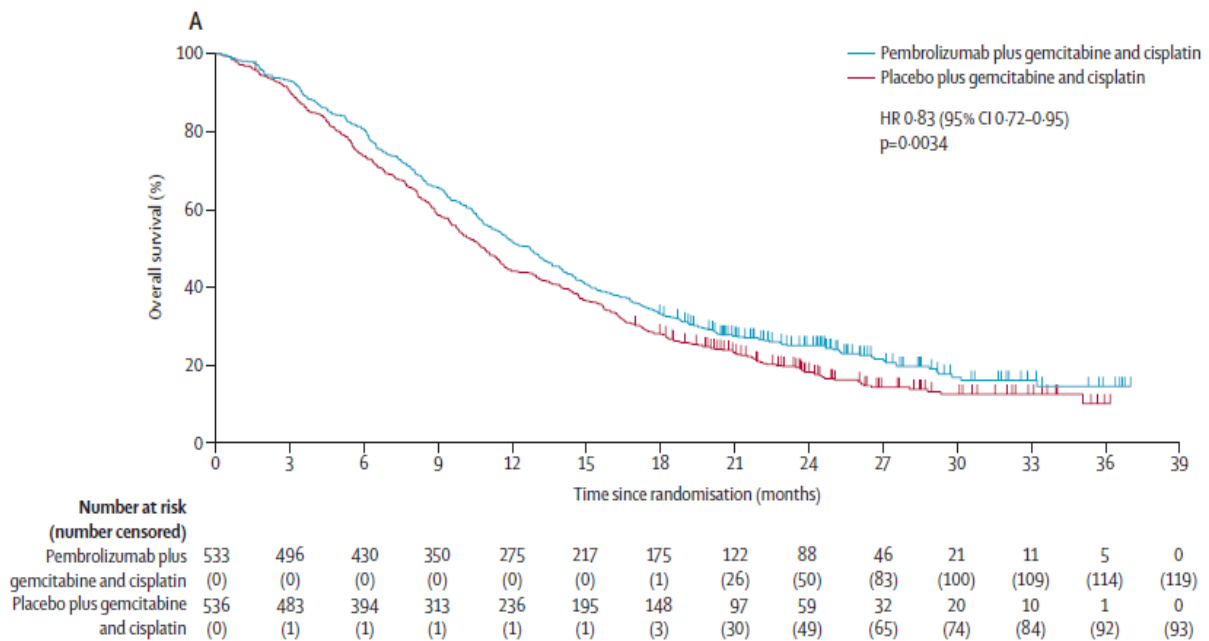
Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	HR [95% CI]*	Wartość p
<b>Finalna analiza – dane zbierane do 15 grudnia 2022 roku (po medianie okresu obserwacji 25,6 miesiąca)</b>				
<b>Mediana przeżycia całkowitego [95% CI] (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6]	10,9 [9,9; 11,6]	0,83 [0,72; 0,95]	<b>0,0034*</b>
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12</b>	52% [47; 56]	44% [40; 48]	-	-

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	HR [95% CI]*	Wartość p
miesiącach [95% CI]# (%)				
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 24 miesiącach [95% CI]# (%)</b>	25% [21; 29]	18% [15; 22]	-	-
<b>Dodatkowa analiza – dane zbierane do 13 kwietnia 2023 roku (po medianie okresu obserwacji 29,5 miesiąca)</b>				
<b>Mediana przeżycia całkowitego [95% CI] (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6]	10,9 [9,9; 11,6]	0,84 [0,74; 0,96]	<b>&lt;0,05*</b>
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 24 miesiącach # (%)</b>	24,7%	19,1%	-	-
<b>Dodatkowa analiza – dane zbierane do 14 listopada 2023 roku (po medianie okresu obserwacji 36,6 miesiąca)</b>				
<b>Mediana przeżycia całkowitego [95% CI] (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6]	10,9 [9,9; 11,6]	0,86 [0,75; 0,98]	<b>&lt;0,05^</b>
<b>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 36 miesiącach [95% CI]# (%)</b>	13%	11%	-	-

\*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. #z uwagi na fakt, że wskaźniki przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera, odstąpiono od obliczania parametru RR [95% CI].

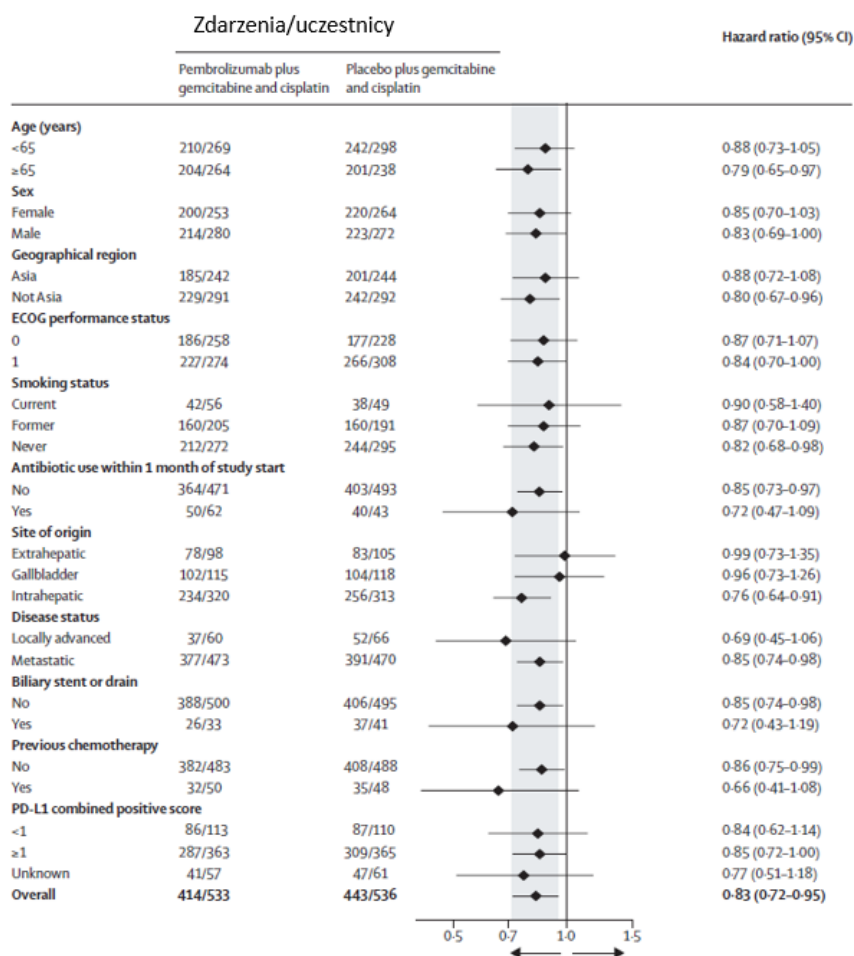
W finalnej analizie (15 grudnia 2022 roku) wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym przeżyciem całkowitym (z redukcją ryzyka zgonu wynoszącą 17%).

Podobne wyniki uzyskano w dodatkowej analizie danych 14 listopada 2023 roku, po medianie okresu obserwacji wynoszącej 36,6 miesięcy (zakres 29,2-49,4); dodanie pembrolizumabu do chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną wiązało się z istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego i redukcją ryzyka zgonu o 14%.



**Rysunek 1. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego [1].**

Wyraźną i trwałą separację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pomiędzy grupą leczoną pembrolizumabem a placebo zaobserwowano po 3 miesiącach od randomizacji [1].



Wynik na korzyść pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna      Wynik na korzyść placebo+gemcytabina+cisplatyna

**Rysunek 2. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i kliniczne [1].**

**Tabela 5. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite – analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i związane z przebiegiem choroby [1].**

Subpopulacja	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, n/N	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, n/N	HR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na wiek</b>				
<b>&lt;65 lat</b>	210/269	242/298	0,88 [0,73; 1,05]	>0,05
<b>≥65 lat</b>	204/264	201/238	0,79 [0,65; 0,97]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na płeć</b>				

Subpopulacja	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, n/N	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, n/N	HR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Kobiety</b>	200/253	220/264	0,85 [0,70; 1,03]	>0,05
<b>Mężczyźni</b>	214/280	223/272	0,83 [0,69; 1,00]	>0,05
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na region geograficzny</b>				
<b>Azja</b>	185/242	201/244	0,88 [0,72; 1,08]	>0,05
<b>Poza Azją</b>	229/291	242/292	0,80 [0,67; 0,96]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na stan sprawności w skali ECOG</b>				
<b>0</b>	186/258	177/228	0,87 [0,71; 1,07]	>0,05
<b>1</b>	227/274	266/308	0,84 [0,70; 1,00]	>0,05
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na status palenia tytoniu</b>				
<b>Aktualni palacze</b>	42/56	38/49	0,90 [0,58; 1,40]	>0,05
<b>Byli palacze</b>	160/205	160/191	0,87 [0,70; 1,09]	>0,05
<b>Nigdy niepalący</b>	212/272	244/295	0,82 [0,68; 0,98]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na stosowanie antybiotyku w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania</b>				
<b>Nie</b>	364/471	403/493	0,85 [0,73; 0,97]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Tak</b>	50/62	40/43	0,72 [0,47; 1,09]	>0,05
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na lokalizację guza pierwotnego</b>				
<b>Zewnatrzwątrobowe drogi żółciowe</b>	78/98	83/105	0,99 [0,73; 1,35]	>0,05
<b>Wewnatrzwątrobowe drogi żółciowe</b>	102/115	104/118	0,96 [0,73; 1,26]	>0,05
<b>Pęcherzyk żółciowy</b>	234/320	256/313	0,76 [0,64; 0,91]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na zaawansowanie choroby</b>				
<b>Miejscowo zaawansowana</b>	37/60	52/66	0,69 [0,45; 1,06]	>0,05
<b>Z przerzutami</b>	377/473	391/470	0,85 [0,74; 0,98]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na zastosowanie stentu żółciowego lub drenu</b>				
<b>Nie</b>	388/500	406/495	0,85 [0,74; 0,98]	<b>&lt;0,05</b>

Subpopulacja	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, n/N	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, n/N	HR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Tak</b>	26/33	37/41	0,72 [0,43; 1,19]	>0,05
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na zastosowanie wcześniej chemioterapii</b>				
<b>Nie</b>	382/483	408/488	0,86 [0,75; 0,99]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Tak</b>	32/50	35/48	0,66 [0,41; 1,08]	>0,05
<b>Subpopulacje wyodrębnione ze względu na status ekspresji PD-L1 (ang. PD-L1 combined positivity score)</b>				
<b>&lt;1</b>	86/113	87/110	0,84 [0,62; 1,14]	>0,05
<b>≥1</b>	287/363	309/365	0,85 [0,72; 1,00]	>0,05
<b>Nieznany</b>	41/57	47/61	0,77 [0,51; 1,18]	>0,05

\*wartość podana w referencji; ^wartość oszacowana przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym przeżyciem całkowitym w następujących subpopulacjach pacjentów:

- w wieku  $\geq 65$  lat;
- spoza Azji;
- nigdy niepalących papierosów;
- stosujących antybiotyków w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
- z rakiem pęcherzyka żółciowego;
- z przerzutami;
- bez stentu żółciowego/drenu;
- niestosujących wcześniej chemioterapii.

W pozostałych subpopulacjach zaobserwowano nieistotny statystycznie trend na korzyść wnioskowanej interwencji.

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki analizy w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne czy związane z przebiegiem choroby (w tym w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1) są zasadniczo spójne z wynikami analizy podstawowej (tzn. w zakresie wartości HR) i wskazują na lepsze wskaźniki przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem z porównaniu z placebo [1].

**Tabela 6. Kolejne terapie przeciwnowotworowe stosowane przez pacjentów po progresji choroby w trakcie stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [1].**

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536
<b>Jakakolwiek kolejna terapia przeciwnowotworowa, n (%)</b>	253 (47%)	261 (49%)
<b>Chemioterapia, n (%)</b>	230 (43%)	230 (43%)
<b>Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, n (%)</b>	26 (5%)	38 (7%)
<b>Terapia celowana, n (%)</b>	6 (1%)	18 (3%)
<b>Inne, n (%)</b>	43 (8%)	50 (9%)

Zasadniczo podobny odsetek pacjentów w grupie badanej i kontrolnej stosował kolejne terapie przeciwnowotworowe po progresji choroby (odpowiednio 47% i 49%); w przypadku 43% pacjentów w obu grupach w kolejnej linii leczenia stosowano chemioterapię. Niemniej jednak uwagę zwraca fakt, iż w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-966 więcej pacjentów po progresji choroby stosowało potencjalnie bardziej skuteczne technologie (inhibitor punktu kontrolnego rozwoju komórek układu immunologicznego; terapia celowana) niż w grupie badanej (10,4% vs 6,0% wszystkich uczestników. Aspekt ten mógł nieznacznie zawyżać wyniki zdrowotne grupy kontrolnej badania KEYNOTE-966 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii.

### **5.1.2. CZAS WOLNY OD PROGRESJI CHOROBY LUB ZGONU (PFS)**

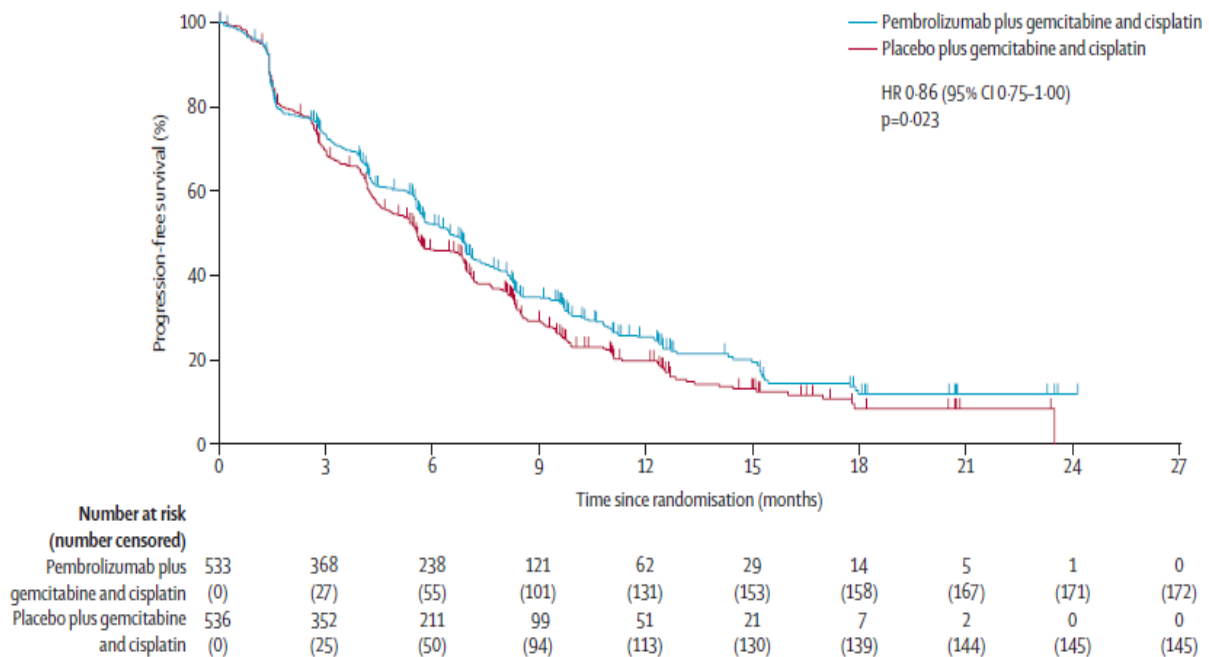
W momencie pierwszej analizy okresowej (15 grudnia 2021 r., po medianie okresu obserwacji wynoszącej 13,6 miesiąca [IQR 9,7–18,4]), u 361 (68%) z 533 pacjentów w grupie pembrolizumabu i 391 (73%) z 536 pacjentów w grupie placebo odnotowano zdarzenie progresji choroby lub zgon. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,5 miesiąca (95% CI 5,7–6,9) w grupie pembrolizumabu i 5,6 miesiąca (5,1–6,6) w grupie placebo [1].

**Tabela 7. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w centralnej, zamaskowanej, niezależnej ocenie [1], [6], [14], [35].**

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	HR [95% CI]*	Wartość p*
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [95% CI] (miesiące) [pośrednia analiza]	6,5 [5,7; 6,9]	5,6 [5,1; 6,6]	0,86 [0,75; 1,00]	0,023
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [95% CI] (miesiące) [finalna analiza]	6,5 [5,7; 6,9]	5,6 [4,9; 6,5]	0,87 [0,76; 0,99]	0,0171
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [95% CI] (miesiące) [dodatkowa analiza 14 listopada 2023 roku]	6,5 [5,7; 6,9]	5,6 [4,9; 6,5]	0,85 [0,75; 0,97]	-
Wskaźnik PFS po 6 miesiącach [95% CI]# (%)	52% [48; 57]	46% [42; 50]	-	-
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach [95% CI]# (%)	25% [21; 30]	20% [16; 24]	-	-
Wskaźnik PFS po 24 miesiącach [95% CI]# (%) [finalna analiza]	9% [6; 12]	5% [3; 8]	-	-

\*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. #z uwagi na fakt, że wskaźniki przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera, odstąpiono od obliczania parametru RR [95% CI].

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. Założona granica skuteczności dla statystycznie istotnej korzyści w zakresie przeżycia bez progresji w grupie pembrolizumabu nie została osiągnięta (HR 0,86 [95% CI 0,75–1,00];  $p=0,023$ ; przy założonym przez Autorów badania proggu istotności na poziomie  $p<0,0125$ ). Podobne wyniki uzyskano w dodatkowej analizie danych zbieranych do 14 listopada 2023 roku (po medianie okresu obserwacji wynoszącej 36,6 miesiący (zakres 29,2-49,4) [8], jednakże odnotowano wyraźny trend na korzyść pembrolizumabu. W końcowej analizie post-hoc wykazano podobne wyniki dla przeżycia bez progresji (HR=0,87 [95% CI 0,76–0,99]), które znalazły się na granicy istotności statystycznej (**przy założonym przez Autorów badania proggu istotności na poziomie  $p<0,0125$** ). **Niemniej jednak przy standardowym założeniu o poziomie wyznaczającym istotność statystyczną wynoszącym  $p<0,05$ , uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie wydłużenie PFS.**



**Rysunek 3. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [1].**

Separację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu pomiędzy grupą leczoną pembrolizumabem a placebo zaobserwowano po 3 miesiącach od randomizacji [1].

### 5.1.3. PUNKTY KOŃCOWE ZWIĄZANE Z ODPOWIEDZIĄ NA LECZENIE

**Tabela 8. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – odpowiedź na leczenie [1], [6], [8], [14].**

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	RB [95% CI]*	Różnica pomiędzy terapiami w punktach procentowych [95% CI]^	Wartość p* NNT [95% CI]*
<b>Pierwsza analiza pośrednia</b>					
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź), n (%) [95% CI]</b>	153 (29%) [25; 33]	153 (29%) [25; 33]	-	0,2 [-5,2; 5,6]	0,47^
<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie [95% CI] (miesiące)</b>	9,7 [6,9; 12,2]	6,9 [5,7; 8,2]	-	-	-

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	RB [95% CI]*	Różnica pomiędzy terapiami w punktach procentowych [95% CI]^	Wartość p* NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą po 6 miesiącach, n (%)	103* (67%) (N=153)	86* (56%) (N=153)	1,20 [1,003; 1,43]	-	<0,05 NNT=9 [5; 491]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą po 12 miesiącach, n (%)	63* (41%) (N=153)	43* (28%) (N=153)	1,47 [1,07; 2,02]	-	<0,05 NNT=8 [5; 42]
<b>Finalna analiza – post-hoc</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź), n (%) [95% CI]	156 (29%) [25; 33]	152 (28%) [25; 32]	1,03 [0,85; 1,25]	-	>0,05
Wskaźnik kontroli choroby, n (%) [95% CI]	399 (75%) [71-79]	405 (76%) [72; 79]	0,99 [0,92; 1,06]	-	>0,05
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą po 12 miesiącach, n (%)	59* (38%) (N=156)	41* (27%) (N=152)	1,40 [1,01; 1,96]	-	<0,05 NNT=10 [5; 269]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą po 24 miesiącach, n (%) [95% CI]	28* (18%) [11; 26] (N=156)	9* (6%) [2; 13] (N=152)	3,03 [1,51; 6,15]	-	<0,05 NNT=9 [6; 21]
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)	2,8 [1,5; 4,2] (N=156)	2,8 [1,5; 4,2] (N=152)	-	-	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)	8,3 [6,9; 10,2]	6,8 [5,7; 7,1]	-	-	-
<b>Finalna analiza – najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie</b>					
Całkowita odpowiedź, n (%)	14 (3%)	9 (2%)	1,56 [0,70; 3,51]	-	>0,05
Częściowa odpowiedź, n (%)	142 (27%)	143 (27%)	0,999 [0,82; 1,22]	-	>0,05
Stabilizacja choroby, n (%)	243 (46%)	253 (47%)	0,97 [0,85; 1,10]	-	>0,05
Progresja choroby, n (%)	104 (20%)	97 (18%)	1,08 [0,84; 1,38]	-	>0,05
Brak możliwości oceny, n (%)	8 (2%)	11 (2%)	0,73 [0,30; 1,75]	-	>0,05
Nie oceniono, n (%)	22 (4%)	23 (4%)	0,96 [0,55; 1,69]	-	>0,05
<b>Dodatkowa analiza danych zbieranych do 14 listopada 2023 roku</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź), %	153* (28,7%)	154* (28,7%)	1,00 [0,83; 1,21]	-	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=533	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=536	RB [95% CI]*	Różnica pomiędzy terapiami w punktach procentowych [95% CI]^	Wartość p* NNT [95% CI]*
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	8,3 [1,2; 44,3]	6,9 [1,1; 41,1]	-	-	-
<b>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą ≥18 miesięcy, n (%) [95% CI]</b>	37* (24%) N=153	22* (14%) N=154	1,69 [1,06; 2,73]	-	<b>&lt;0,05 NNT=11 [6; 93]</b>

\*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji

W pierwszej analizie okresowej 153 (29% [95% CI 25 do 33]) z 533 uczestników w grupie pembrolizumabu i 153 (29% [25 do 33]) z 536 uczestników w grupie placebo uzyskało całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Granica skuteczności dla statystycznie istotnej korzyści w postaci obiektywnego wskaźnika odpowiedzi dla grupy pembrolizumabu nie została osiągnięta (różnica w leczeniu wyniosła 0,2 punktu procentowego [95% CI -5,2 do 5,6];  $p = 0,47$ ). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca (95% CI 6,9 do 12,2) w grupie pembrolizumabu i 6,9 miesiąca (5,7 do 8,2) w grupie placebo. W finalnej analizie obiektywne wskaźniki odpowiedzi na leczenie były podobne do tych zaobserwowanych w pierwszej analizie okresowej [1].

Wykazano ponadto, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:
  - obiektywnej odpowiedzi na leczenie w czasie pierwszej analizy pośredniej, finalnej oraz dodatkowej (dane zbierane do 14 listopada 2023 roku);
  - wskaźnika kontroli choroby w czasie finalnej analizy danych;
  - poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej odpowiedzi, stabilizacji choroby, progresji choroby, braku możliwości oceny) w czasie finalnej analizy danych;
- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem:
  - uzyskania odpowiedzi na leczenie trwającej 6 (NNT=9) i 12 miesięcy (NNT=8) w czasie pierwszej analizy pośredniej;
  - uzyskania odpowiedzi na leczenie trwającej 12 (NNT=10) i 24 miesiące (NNT=9) w czasie analizy finalnej;
  - uzyskania odpowiedzi na leczenie trwającej co najmniej 18 miesięcy (NNT=11) w czasie dodatkowej analizy danych zbieranych do 14 listopada 2023 roku.

#### 5.1.4. PUNKTY KOŃCOWE ZWIĄZANE Z JAKOŚCIĄ ŻYCIA

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano przy użyciu trzech zwalidowanych kwestionariuszy. Pierwszy z nich, Kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; EORTC QLQ-C30), to 30-pytaniowa ocena mająca na celu pomiar ogólnych zdolności fizycznych, psychologicznych i społecznych pacjentów z rakiem. EORTC QLQ-C30 obejmuje pięć skal funkcjonalnych (fizycznej, pełnienia ról, poznawczej, emocjonalnej i społecznej), trzy skale objawowe (zmęczenie, ból i nudności/wymioty) oraz skalę globalnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL). Drugi kwestionariusz, EORTC QLQ-BIL21, jest suplementem do EORTC QLQ-C30, zaprojektowanym w celu skupienia się na objawach specyficznych dla pacjentów z rakiem dróg żółciowych, z 21 pytaniami dotyczącymi pięciu skal objawowych (jedzenie, żółtaczkę, zmęczenie, ból i lęk). Trzecia, *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L), ocenia pięć skal objawów (mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort i lęk/depresja) przy użyciu pięciu stopni nasilenia (brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, skrajne problemy), wraz ze skalą wizualno-analogową (VAS), w której uczestnicy zaznaczają swój aktualny stan zdrowia za pomocą X na skali wizualnej od 0 („najgorsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić”) do 100 („najlepsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić”). Kwestionariusze wypełniano w 1. dniu cykli 1–10, a następnie co 2 cykle do cyklu 18., pod koniec leczenia i podczas 30-dniowej kontroli bezpieczeństwa. Kwestionariusze w formie elektronicznej były wypełniane przed podaniem leku, oceną zdarzeń niepożądanych lub powiadomieniem o stanie choroby [2].

W ocenie jakości życia uwzględniono wszystkich uczestników, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leczenia w badaniu i ukończyli  $\geq 1$  ocenę HRQoL. Wszystkie dane uzyskano z finalnej analizy wyników badania KEYNOTE-966, tj. 15 grudnia 2022 roku. Były dwie wstępnie określone analizy:

- w pierwszej oceniano zmianę od punktu początkowego do 18. tygodnia — najpóźniejszy punkt czasowy odpowiadający  $\geq 60\%$  ukończeniu (tj. odsetek uczestników, którzy wypełnili kwestionariusz w określonym punkcie czasowym) i  $\geq 80\%$  zgodności (tj. odsetek uczestników, którzy mieli wypełnić kwestionariusz, a którzy faktycznie wypełnili kwestionariusz w tym punkcie czasowym);
- drugą analizą był czas do potwierdzonego pogorszenia (TTD) dla wstępnie określonych domen QLQ-C30 GHS/QoL, oraz domen fizycznych i funkcjonowania w roli oraz skal żółtaczkę i bólu w kwestionariuszu QLQ-BIL21.

W przypadku domen QLQ-C30 ogólnego stanu zdrowia/QoL, domen fizycznych i funkcjonowania w roli oraz w przypadku skali VAS EQ-5D-5L wyższe wyniki odpowiadały lepszemu stanowi zdrowia. W przypadku domen objawów QLQ-C30 i domen żółtaczkę i bólu QLQ-BIL21 wyższe wyniki wskazywały na większe obciążenie objawami. Kluczową różnicę w wyniku dla skali objawów zdefiniowano jako

≥10-punktową zmianę wyniku od wartości początkowej. Wyniki dla każdego uczestnika sklasyfikowano jako „poprawa” lub „pogorszenie”, jeśli osiągnięto wstępnie określony próg ≥10-punktowej zmiany wyniku od wartości początkowej, lub „stabilne”, jeśli próg nie został osiągnięty. TTD zdefiniowano jako czas do pierwszego wystąpienia pogorszenia o ≥10 punktów względem stanu wyjściowego dla każdej skali/podskali/pozycji, z potwierdzeniem pogorszenia o ≥10 punktów względem stanu wyjściowego podczas kolejnej wizyty [2].

Podobna liczba uczestników na początku badania wypełniła każdy kwestionariusz w ramieniu pembrolizumabu (n = 520) w porównaniu do ramienia placebo (n = 517), tzn.:

- 489 (94,0%) w porównaniu do 496 (95,9%) uczestników wypełniło EORTC QLQ-C30 na początku badania;
- 482 (92,7%) w porównaniu do 490 (95,0%) uczestników wypełniło EORTC QLQ-BIL21 na początku badania;
- 491 (94,4%) w porównaniu do 500 (96,7%) uczestników wypełniło EQ-5D-5L na początku badania [2].

Na podstawie wskaźników wypełnienia kwestionariusza i zgodności, tydzień 18 został zidentyfikowany jako ostatni punkt czasowy z ≥60% wypełnionymi kwestionariuszami i ≥80% zgodnością. W tygodniu 18, 320 (61,5%) uczestników w grupie pembrolizumabu wypełniło QLQ-C30 ze wskaźnikiem zgodności 93,3% (320 z 343 uczestników) w porównaniu z 315 (60,9%) w grupie placebo ze wskaźnikiem zgodności 95,7% (315 z 329). Podobnie, w 18. tygodniu 320 uczestników (61,5%) w ramieniu pembrolizumabu ukończyło QLQ-BIL21 przy 93,3% zgodności (320 z 343) w porównaniu z 315 (61,0%) przy 95,7% zgodności (315 z 329), a 321 (61,7%) w ramieniu pembrolizumabu ukończyło EQ-5D-5L przy 93,6% zgodności (321 z 343) w porównaniu z 316 (61,1%) przy 96,0% zgodności (316 z 329). Dlatego też, 18. tydzień został użyty do porównania ramion leczenia pod względem zmiany od wartości początkowej [2].

**Tabela 9. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – punkty końcowe związane z jakością życia w 18 tygodniu od randomizacji [1], [2].**

Punkt końcowy	Wyjściowo		Tydzień 18.		Liczba analizowanych pacjentów, N	Porównanie		
	Pacjenci, którzy wypełnili kwestionariusz, N	Średni wynik (SD)	Pacjenci, którzy wypełnili kwestionariusz, N	Średni wynik (SD)		Średnia zmiana względem wartości wyjściowych liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]^	Średnie różnica pomiędzy grupami [95% CI]^	Wartość p^
<b>EORTC QLQ-C30: wynik dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia</b>								
<b>Grupa badana Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	489	66,65 (19,91)	320	66,85 (18,78)	518	-2,47 [-4,45; -0,49]	0,04 (-2,52; 2,60)	0,98
<b>Grupa kontrolna Placebo+gemcytabina+cisplatyna</b>	496	66,99 (21,31)	315	67,94 (17,09)	517	-2,51 [-4,49; -0,53]		
<b>EORTC QLQ-C30: wynik dla funkcjonowania fizycznego</b>								
<b>Grupa badana Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	489	82,21 (18,16)	320	79,17 (20,43)	518	-6,42 [-8,34; -4,49]	1,24 (-1,42; 3,90)	0,36
<b>Grupa kontrolna Placebo+gemcytabina+cisplatyna</b>	496	81,21 (18,48)	315	79,05 (18,43)	517	-7,66 [-9,58; -5,74]		
<b>EORTC QLQ-C30: wynik dla pełnienia ról</b>								
<b>Grupa badana Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	489	81,53 (23,46)	320	76,82 (25,11)	518	-7,02 [-9,59; -4,45]	2,68 (-0,76; 6,11)	0,13
<b>Grupa kontrolna Placebo+gemcytabina+cisplatyna</b>	496	79,47 (25,54)	315	75,71 (23,83)	517	-9,69 [-12,26; -7,12]		

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Wyjściowo		Tydzień 18.		Liczba analizowanych pacjentów, N	Porównanie		
	Pacjenci, którzy wypełnili kwestionariusz, N	Średni wynik (SD)	Pacjenci, którzy wypełnili kwestionariusz, N	Średni wynik (SD)		Średnia zmiana względem wartości wyjściowych liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]^	Średnie różnica pomiędzy grupami [95% CI]^	Wartość p^
<b>EORTC QLQ-BIL21: wynik dla żółtaczki</b>								
<b>Grupa badana Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	482	6,02 (12,36)	320	5,87 (11,26)	518	0,14 [-1,14; 1,42]	0,26 (-1,35; 1,87)	0,75
<b>Grupa kontrolna Placebo+gemcytabina+cisplatyna</b>	490	6,35 (12,04)	315	5,50 (10,54)	516	-0,12 [-1,40; 1,17]		
<b>EORTC QLQ-BIL21: wynik dla nasilenia bólu</b>								
<b>Grupa badana Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	482	23,17 (21,16)	320	15,86 (17,02)	518	-5,94 [-7,83; -4,05]	-1,87 (-4,26; 0,53)	0,13
<b>Grupa kontrolna Placebo+gemcytabina+cisplatyna</b>	490	25,78 (22,63)	315	17,30 (17,15)	516	-4,07 [-5,96; -2,18]		
<b>EQ-5D-5L: Wizualna skala analogowa (VAS)</b>								
<b>Grupa badana Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	4491	74,42 (17,82)	321	74,26 (17,50)	518	-3,42 [-5,15; -1,69]	0,14 (-2,18; 2,46)	0,91
<b>Grupa kontrolna Placebo+gemcytabina+cisplatyna</b>	500	74,75 (18,20)	316	75,65 (16,03)	517	-3,56 [-5,29; -1,83]		

^wartości podane w referencji.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie sześciu wstępnie określonych domen związanych z jakością życia, w tym:

- ogólnym stanie zdrowia/jakości życia;
- funkcjonowaniu fizycznym;
- funkcjonowaniu w zakresie pełnienia ról;
- w skali objawów żółtaczki;
- nasilenia bólu;
- a także skali VAS EQ-5D-5L.

Zmiany od punktu początkowego do 18. tygodnia w innych domenach czynnościowych i objawowych EORTC QLQ-C30 oraz skalach objawowych EORTC QLQ-BIL21 były również podobne pomiędzy ramionami leczenia [2].

**Tabela 10. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych - czas do pogorszenia jakości życia w poszczególnych domenach [2], [13].**

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna	HR [95% CI]^	Wartość p nominalna ^
Czas do pogorszenia ogólnego zdrowia/jakości życia, mediana [95% CI] (miesiące)	NR [15,41; NR]	21,22 [8,31; NR]	0,86 [0,70; 1,07]	0,16
Czas do pogorszenia funkcjonowania fizycznego, mediana [95% CI] (miesiące)	NR [7,69; NR]	11,99 [7,66; NR]	0,95 [0,78; 1,17]	0,64
Czas do pogorszenia pełnienia ról, mediana [95% CI] (miesiące)	6,47 [4,63; 4,96]	5,75 [4,67; 9,30]	0,98 [0,81; 1,18]	0,83
Czas do pogorszenia żółtaczki, mediana [95% CI] (miesiące)	NR [16,36; NR]	NR [NR; NR]	1,20 [0,94; 1,54]	0,15
Czas do pogorszenia nasilenia bólu, mediana [95% CI] (miesiące)	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	0,79 [0,59; 1,05]	0,11

^wartości podane w referencji. NR – nie osiągnięto.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu do pogorszenia jakości życia w następujących domenach:

- ogólnym stanie zdrowia/jakości życia;
- funkcjonowaniu fizycznym;
- funkcjonowania w zakresie pełnienia ról;
- objawów żółtaczk;
- nasilenia bólu.

W całym spektrum skal funkcjonalnych i objawowych ocenianych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wyniki były na ogół podobne w obu grupach leczenia pod względem proporcji uczestników, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie wyników w porównaniu z wartościami wyjściowymi [2].

### 5.1.5. ANALIZY W SUBPOPULACJACH

W referencjach [7] i [16] przedstawiono wyniki rozszerzonej części badania KEYNOTE-966 w populacji chińskiej. Z uwagi na cel analizy i fakt, że populacja chińska nie stanowi bezpośredniego celu analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie kluczowe wyniki w tej podgrupie chorych.

W Chinach 158 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (n = 75) lub placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (n = 83). Mediana czasu od randomizacji do momentu odcięcia zbierania danych w grudniu 2022 roku wynosiła 20,5 miesiąca (zakres 15,0–28,8).

**Tabela 11. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacji pochodzenia chińskiego [7], [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=75	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=83	Parametr [95% CI]^	Wartość p *
Czas przeżycia całkowitego, mediana [95% CI]	14,1 [10,4; 17,7]	9,9 [8,6; 13,0]	HR=0,74 [0,51; 1,08]	>0,05
Wskaźnik przeżycia całkowitego po 24 miesiącach, %	28,0%	18,8%	-	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, mediana [95% CI]	5,6 [3,2; 7,4]	5,7 [4,4; 6,9]	HR=0,83 [0,58; 1,19]	>0,05
Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach, %	23,1%	14,3%	-	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie, % [95% CI]	36,0% [25,2; 47,9]	28,9% [19,5; 39,9]	Różnica %: 7,1% [-7,5; 21,6]	>0,05
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana	10,2 [1,2; 20,6]	5,7 [1,4; 18,2]	-	-

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=75	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=83	Parametr [95% CI]^	Wartość p *
[zakres] (miesiące)				
<b>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie trwającą <math>\geq 12</math> miesięcy, %</b>	49%	32%	-	-

^wartości podane w referencji; \*wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie 95% CI podanych w referencji.

Podobnie jak w populacji ogólnej pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-966, zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji chińskiej wiązało się z liczbową poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo stosowanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną. Na podstawie oszacowań metodą Kaplana-Meiera, 49% pacjentów z odpowiedzią na leczenie pembrolizumabem miało odpowiedź trwającą  $\geq 12$  miesięcy. Dane te potwierdzają zasadność zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii chińskich pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [7].

W referencji [12] przedstawiono wyniki w subpopulacji pacjentów z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) włączonych do badania KEYNOTE-966. Ogółem w badaniu KEYNOTE-966 wzięło udział 1069 pacjentów. Na początku badania 329 pacjentów (30,8%) było HBV-pozytywnych (n = 164 w grupie leczonej pembrolizumabem; n = 165 w grupie stosującej placebo), a 732 pacjentów (68,5%) było HBV-ujemnych (n = 366 z każdej grupy); 8 pacjentów (0,7%) miało nieznaną status HBV na początku badania. W podgrupie pacjentów HBV-pozytywnych, współczynnik ryzyka OS wynosił 0,87 [95% CI: 0,69; 1,10]. W podgrupie HBV-ujemnych, współczynnik ryzyka OS wynosił 0,85 [95%; CI 0,73; 0,99], co wskazuje na podobną skuteczność pembrolizumabu w obu subpopulacjach [12].

**Tabela 12. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacji wyodrębnionych ze względu na status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) [12].**

Subpopulacja	HR dla przeżycia całkowitego [95% CI]^ dla porównania pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna a vs placebo+gemcytabina+cisplatyna	Wartość p *
<b>Pacjenci HBV-ujemni</b>	0,85 [0,73; 0,99]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pacjenci HBV-dodatni</b>	0,87 [0,69; 1,10]	>0,05

^wartość podana w referencji; \*wartość oszacowana przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI z referencji.

## 5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU I LINII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANOWANYM NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono populację pacjentów objętą leczeniem (ang. *as treated*), która obejmowała 529 uczestników w grupie pembrolizumabu (527 uczestników otrzymało jedną lub więcej dawek wszystkich leków badanych, a dwóch otrzymało jedną lub więcej dawek wyłącznie pembrolizumabu i gemcytabiny) i 534 uczestników w grupie placebo (wszyscy otrzymali jedną lub więcej dawek wszystkich leków badanych) [1].

### 5.2.1. OGÓLNY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – ogólny profil bezpieczeństwa [1], [6], [8], [9], [14].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	524 (99%)	532 (<100%)	0,99 [0,98; 1,01]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 1-2 stopnia nasilenia	73 (14%)	83 (16%)	0,89 [0,66; 1,19]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 3 stopnia nasilenia	287 (54%)	270 (51%)	1,07 [0,96; 1,20]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 4 stopnia nasilenia	133 (25%)	130 (24%)	1,03 [0,84; 1,27]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 3 lub 4 stopnia nasilenia	420 (79%)	400 (75%)	1,06 [0,99; 1,13]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 5 stopnia nasilenia (prowadzące do zgonu)	31 (6%)	49 (9%)	0,64 [0,42; 0,98]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=31 [16; 688]</b>
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 3-5 stopnia nasilenia	451* (85,3%)	449* (84,1%)	1,01 [0,96; 1,07]	>0,05	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania co najmniej jednego ze stosowanych w badaniu leków	138 (26%)	122 (23%)	1,14 [0,92; 1,41]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	276 (52,2%)	263 (49,3%)	1,06 [0,94; 1,19]	>0,05	-
<b>Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem)</b>					

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	493 (93%)	500 (94%)	0,995 [0,96; 1,03]	>0,05	-
Działania niepożądane o maksymalnym stopniu nasilenia 3-4	369 (70%)	367 (69%)	1,01 [0,94; 1,10]	>0,05	-
Działania niepożądane o maksymalnym stopniu nasilenia 3-5	377* (71,3%)	370* (69,3%)	1,03 [0,95; 1,11]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania co najmniej jednego ze stosowanych w badaniu leków	102 (19%)	81 (15%)	1,27 [0,98; 1,66]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania wszystkich stosowanych w badaniu leków	18 (3%)	14 (3%)	1,30 [0,66; 2,55]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	8 (2%)	3 (1%)	2,69 [0,78; 9,31]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia:
  - jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych; w tym 1-2 stopnia nasilenia, 3 stopnia nasilenia, 4 stopnia nasilenia, 3-4 stopnia nasilenia czy 3-5 stopnia nasilenia;
  - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania co najmniej jednego z otrzymywanych leków;
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych;
  - działań niepożądanych, w tym o 3-4 stopniu nasilenia, 3-5 stopnia nasilenia;
  - działań niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania co najmniej jednego z otrzymywanych leków;
  - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania wszystkich otrzymywanych leków;
  - działań niepożądanych prowadzących do zgonu;
- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia:
  - zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (prowadzących do zgonu; NNT=31);

w momencie finalnej analizy danych.

## 5.2.2. POSZCZEGÓLNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – poszczególne zdarzenia niepożądane, z podziałem na stopnie nasilenia [1].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa badana Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia, występujące u ≥15% pacjentów którejkolwiek z grup</b>					
<b>Obniżenie liczby neutrofilów</b>	73 (14%)	74 (14%)	0,995 [0,74; 1,3]	>0,05	-
<b>Niedokrwistość</b>	171 (32%)	159 (30%)	1,09 [0,91; 1,30]	>0,05	-
<b>Nudności</b>	221 (42%)	234 (44%)	0,95 [0,83; 1,10]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby płytek krwi</b>	117 (22%)	105 (20%)	1,13 [0,89; 1,42]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	161 (30%)	150 (28%)	1,08 [0,90; 1,31]	>0,05	-
<b>Zaparcia</b>	184 (35%)	187 (35%)	0,99 [0,84; 1,17]	>0,05	-
<b>Obniżenie apetytu</b>	137 (26%)	140 (26%)	0,99 [0,81; 1,21]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby leukocytów</b>	80 (15%)	80 (15%)	1,01 [0,76; 1,34]	>0,05	-
<b>Gorączka</b>	127 (24%)	99 (19%)	1,29 [1,03; 1,64]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=18 [9; 182]</b>
<b>Wymioty</b>	108 (20%)	121 (23%)	0,90 [0,72; 1,13]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	92 (17%)	87 (16%)	1,07 [0,82; 1,39]	>0,05	-
<b>Ból brzucha</b>	82 (16%)	103 (19%)	0,80 [0,62; 1,05]	>0,05	-
<b>Wysypka</b>	87 (16%)	47 (9%)	1,87 [1,34; 2,61]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13 [8; 27]</b>
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>	72 (14%)	77 (14%)	0,94 [0,70; 1,27]	>0,05	-
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	75 (14%)	99 (19%)	0,76 [0,58; 1,01]	>0,05	-
<b>Hipomagnezemia</b>	74 (14%)	73 (14%)	1,02 [0,76; 1,38]	>0,05	-
<b>Świąd</b>	77 (15%)	51 (10%)	1,52 [1,10; 2,12]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=19 [11; 90]</b>
<b>Oslabienie</b>	64 (12%)	76 (14%)	0,85 [0,62; 1,16]	>0,05	-
<b>Obrzęk obwodowy</b>	73 (14%)	78 (15%)	0,94 [0,70; 1,27]	>0,05	-

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa badana Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia</b>					
<b>Obniżenie liczby neutrofilów</b>	167 (32%)	171 (32%)	0,99 [0,83; 1,18]	>0,05	-
<b>Niedokrwistość</b>	150 (28%)	150 (28%)	1,01 [0,83; 1,22]	>0,05	-
<b>Nudności</b>	12 (2%)	12 (2%)	1,01 [0,47; 2,18]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby płytek krwi</b>	64 (12%)	67 (13%)	0,96 [0,70; 1,33]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	25 (5%)	22 (4%)	1,15 [0,66; 1,99]	>0,05	-
<b>Zaparcia</b>	2 (<1%)	3 (1%)	0,67 [0,13; 3,35]	>0,05	-
<b>Obniżenie apetytu</b>	6 (1%)	15 (3%)	0,40 [0,16; 1,00]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby leukocytów</b>	57 (11%)	44 (8%)	1,31 [0,90; 1,90]	>0,05	-
<b>Gorączka</b>	12 (2%)	5 (1%)	2,42 [0,90; 6,56]	>0,05	-
<b>Wymioty</b>	14 (3%)	7 (1%)	2,02 [0,85; 4,83]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	11 (2%)	10 (2%)	1,11 [0,49; 2,53]	>0,05	-
<b>Ból brzucha</b>	10 (2%)	19 (4%)	0,53 [0,25; 1,11]	>0,05	-
<b>Wysypka</b>	3 (1%)	2 (<1%)	1,51 [0,30; 7,55]	>0,05	-
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>	16 (3%)	19 (4%)	0,85 [0,45; 1,62]	>0,05	-
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	12 (2%)	14 (3%)	0,87 [0,41; 1,82]	>0,05	-
<b>Hipomagnezemia</b>	5 (1%)	5 (1%)	1,01 [0,31; 3,24]	>0,05	-
<b>Oslabienie</b>	10 (2%)	19 (4%)	0,53 [0,25; 1,11]	>0,05	-
<b>Obrzęk obwodowy</b>	0 (0%)	7 (1%)	Peto OR=0,14 [0,03; 0,60]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=77 [38; 172]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia</b>					
<b>Obniżenie liczby neutrofilów</b>	90 (17%)	82 (15%)	1,11 [0,84; 1,46]	>0,05	-
<b>Niedokrwistość</b>	2 (<1%)	4 (1%)	0,50 [0,11; 2,35]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby płytek krwi</b>	30 (6%)	40 (7%)	0,76 [0,48; 1,19]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,46 [0,15; 375,94]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa badana Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Obniżenie apetytu</b>	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,46 [0,15; 375,94]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby leukocytów</b>	4 (1%)	3 (1%)	1,35 [0,34; 5,35]	>0,05	-
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>	0 (0%)	2 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,18]	>0,05	-
<b>Hipomagnezemia</b>	0 (0%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,89]	>0,05	-
<b>Oslabienie</b>	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,46 [0,15; 375,94]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia</b>					
<b>Biegunka</b>	0 (0%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,89]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia:
  - następujących zdarzeń niepożądanych o 1-2 stopniu nasilenia: obniżenia liczby neutrofilów, niedokrwistości, nudności, obniżenie liczby płytek krwi, zmęczenia, zaparc, obniżenia apetytu, obniżenia liczby leukocytów, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, hipomagnezemia, osłabienia, obrzęku obwodowego;
  - następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: obniżenia liczby neutrofilów, niedokrwistości, nudności, obniżenie liczby płytek krwi, zmęczenia, zaparc, obniżenia apetytu, obniżenia liczby leukocytów, gorączki, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, wysypki, wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, hipomagnezemia, osłabienia;
  - następujących zdarzeń niepożądanych o 4 stopniu nasilenia: obniżenia liczby neutrofilów, niedokrwistości, obniżenia liczby płytek krwi, zmęczenia, obniżenia apetytu, obniżenia liczby leukocytów, wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej, hipomagnezemia, osłabienia;
  - biegunki o 5 stopniu nasilenia (zakończonych zgonem);
- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia:
  - następujących zdarzeń niepożądanych o 1-2 stopniu nasilenia: gorączki (NNH=18), wysypki (NNH=13), świądu (NNH=19);
- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia:

- o obrzęku obwodowego o 3 stopniu nasilenia;
- w momencie finalnej analizy danych.

Nie zaobserwowano żadnego przypadku zapalenia wątroby związanego z wirusem zapalenia wątroby typu B, definiowanego jako reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B i zaostrzenie zapalenia wątroby według Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (ang. *American Association for the Study of Liver Diseases*) [1].

**Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – działania niepożądane [1].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem), występujące u <math>\geq 20\%</math> # pacjentów którejkolwiek z grup</b>					
<b>Obniżenie liczby neutrofilów</b>	321 (61%)	320 (60%)	1,01 [0,92; 1,12]	>0,05	-
<b>Niedokrwistość</b>	278 (53%)	269 (50%)	1,04 [0,93; 1,17]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby płytek krwi</b>	199 (38%)*	197 (36%)*	1,02 [0,87; 1,19]	>0,05	-
<b>Nudności</b>	195 (37%)	219 (41%)	0,90 [0,77; 1,04]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	154 (29%)*	147 (27%)*	1,06 [0,87; 1,28]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby leukocytów</b>	139 (27%)*	124 (24%)*	1,13 [0,92; 1,40]	>0,05	-

#obliczono jako suma liczby pacjentów z działaniem niepożądanymi z poszczególnych stopni nasilenia.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- obniżenie liczby neutrofilów, niedokrwistości, obniżenia liczby płytek krwi, nudności, zmęczenia, obniżenia liczby leukocytów;

w momencie finalnej analizy danych.

### 5.2.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE O PODŁOŻU IMMUNOLOGICZNYM

**Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym [1], [9].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=529	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=534	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją	117 (22%)	69 (13%)	1,71 [1,31; 2,25]	<0,05	NNH=10 [7; 21]
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją o 3-4 stopniu nasilenia	37 (7%)	21 (4%)	1,78 [1,06; 2,98]	<0,05	NNH=32 [16; 295]
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją o 3-5 stopniu nasilenia [analiza danych zbieranych do 13 kwietnia 2023 roku]	40 (7,6%)	21 (3,9%)	1,92 [1,16; 3,20]	<0,05	NNH=27 [15; 117]
Pacjenci, którzy otrzymali ogólnoustrojowe kortykosteroidy z powodu zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją	48 (9%)	26 (5%)	1,86 [1,18; 2,95]	<0,05	NNH=23 [13; 85]
<b>Potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, występujące o <math>\geq 5\%</math> pacjentów w którejkolwiek z grup</b>					
Niedoczynność przytarczyc	46 (9%)	14 (3%)	3,32 [1,86; 5,92]	<0,05	NNH=16 [11; 29]
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (pneumonitis)	26 (5%)	10 (2%)	2,62 [1,30; 5,32]	<0,05	NNH=32 [18; 109]

\*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem ( $p < 0,05$ ) ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń/działań niepożądanych o podłożu immunologicznym:

- jakiegokolwiek zdarzeń o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją (NNH=10), w tym o 3-4 stopniu nasilenia (NNH=32), 3-5 stopniu nasilenia (NNH=27);
- konieczności otrzymania ogólnoustrojowych kortykosteroidów z powodu zdarzeń niepożądanych o

podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją (NNH=23);

- niedoczynności przytarczyc o podłożu immunologicznym (NNH=16);
- zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (NNH=32);

w momencie finalnej analizy danych.

Jedynym immunologicznym potencjalnym działaniem niepożądanym, które doprowadziło do zgonu, było zapalenie płuc (pneumonitis), które wystąpiło u jednego (<1%) uczestnika w grupie leczonej pembrolizumabem.

#### 5.2.4. ANALIZY W SUBPOPULACJACH

W referencjach [7] i [16] przedstawiono wyniki rozszerzonej części badania KEYNOTE-966 w populacji chińskiej. Z uwagi na cel analizy i fakt, że populacja chińska nie stanowi bezpośredniego celu analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie kluczowe wyniki w tej podgrupie chorych.

W Chinach 158 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (n = 75) lub placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (n = 83). W analizę profilu bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio 74 i 82 pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Mediana czasu od randomizacji do momentu odcięcia zbierania danych w grudniu 2022 roku wynosiła 20,5 miesiąca (zakres 15,0–28,8).

**Tabela 17. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacji pochodzenia chińskiego [7], [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=74	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna, N=82	RR [95% CI]*	Wartość p *	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	73 (98,6%)	82 (100,0%)	0,99 [0,93; 1,05]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	18 (24,3%)	14 (17,1%)	1,42 [0,77; 2,64]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	28 (37,8%)	29 (35,4%)	1,07 [0,71; 1,62]	>0,05	-
Działania niepożądane 3-4 stopnia nasilenia, n (%)	53 (71,6%)	58 (70,7%)	1,01 [0,82; 1,24]	>0,05	-
Działania niepożądane 5 stopnia nasilenia, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym lub reakcje związane z infuzją, n (%)	18 (24,3%)	7 (8,5%)	2,85 [1,30; 6,36]	<0,05	NNH=6 [3; 22]

\*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów pochodzenia chińskiego z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
  - przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych;
  - działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia;
- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia:
  - zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją (NNH=6);

w momencie finalnej analizy danych.

W subpopulacji pacjentów pochodzenia chińskiego nie odnotowano żadnego zgonu z powodu działań niepożądanych.

W referencjach [11] i [12] scharakteryzowano wyniki związane z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów z HBV włączonych do badania KEYNOTE-966. Pacjenci z klinicznie rozwiązany zakażeniem HBV (tj. HBsAg ujemny, anty-HBc dodatni i DNA HBV  $< 20$  IU/ml) kwalifikowali się do uczestnictwa w badaniu. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV (tj. HBsAg dodatni lub DNA HBV  $\geq 20$  IU/ml) kwalifikowali się, jeśli leczenie przeciwwirusowe zostało rozpoczęte  $\geq 4$  tyg. przed rozpoczęciem terapii w ramach badania, jeśli DNA HBV wynosiło  $> 100$  IU/ml. DNA HBV i HBsAg oceniano co 6 tyg. u pacjentów z niewykrywalnym DNA HBV na początku badania (BL), niepodlegających terapii HBV, oraz co 12 tyg. u pacjentów przyjmujących terapię HBV. Pacjenci z DNA HBV  $> 100$  IU/ml mieli rozpocząć leczenie przeciwwirusowe. Pacjenci poddawani terapii HBV na początku badania mieli pozostać na tej samej terapii przez cały okres badania. Reaktywację wirusa HBV i zapalenie wątroby związane z wirusem HBV zdefiniowano zgodnie z kryteriami AASLD [11].

Ogółem 164 (30,8%) z 533 pacjentów w ramieniu badanym, leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną i 165 (30,8%) z 536 w ramieniu placebo z gemcytabiną i cisplatyną miało wyjściowo zakażenie HBV, w tym 150 (28,1%) i 149 (27,8%) z klinicznie wyleczonym i 14 (2,6%) i 16 (3,0%) z przewlekłym HBV. W ramionach pembrolizumabu i placebo odpowiednio 6,0% i 5,4% pacjentów z klinicznie ustąpionym i 100% i 93,8% z przewlekłym HBV otrzymywało leki przeciwwirusowe w trakcie badania. Spośród ocenianych pacjentów z klinicznie wyleczonym HBV, 4 (3,1%) z 127 w ramieniu pembrolizumabu i 1 (0,8%) z 128 w ramieniu placebo miało reaktywację HBV. Spośród ocenianych pacjentów z przewlekłym HBV, 1 (11,1%) z 9 w ramieniu pembrolizumabu i 2 (15,4%) z 13 w ramieniu placebo miało reaktywację HBV. Wszystkie reaktywacje wykryto na podstawie wzrostu DNA HBV. U żadnego pacjenta nie rozwinęło się zapalenie wątroby związane z HBV [11].

Działania niepożądane związane z leczeniem 3-5 stopnia nasilenia wystąpiły z podobną częstością w podgrupie HBV-dodatniej (pembrolizumab: 69%; placebo: 73%) i podgrupie HBV-ujemnej (pembrolizumab 72%; placebo: 68%). Działania niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przerwania stosowania jakiegokolwiek leku z podobną częstością w podgrupie HBV-dodatniej (pembrolizumab: 14%; placebo: 15%) i podgrupie HBV-ujemnej (pembrolizumab: 22%; placebo: 16%; różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie) [12]. Powyższe wyniki wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w subpopulacji pacjentów HBV-dodatniej i HBV-ujemnej.

**Tabela 18. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) [12].**

Punkt końcowy	Grupa badana Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatyna	Grupa kontrolna Placebo+ gemcytabina+ cisplatyna	RR [95% CI]*	Wartość p *	NNT/NN H [95% CI]*
<b>Subpopulacja z klinicznie wyleczonym HBV</b>					
Reaktywacja HBV, n (%)	4/127 (3,1%)	1/128 (0,8%)	4,03 [0,62; 26,64]	>0,05	-
<b>Subpopulacja z przewlekłym HBV</b>					
Reaktywacja HBV, n (%)	1/9 (11,1%)	2/13 (15,4%)	0,72 [0,10; 4,78]	>0,05	-
Zapalenie wątroby związane z HBV, n (%)	0%	0%	-	-	-
<b>Pacjenci HBV-dodatni</b>					
Działania niepożądane związane z leczeniem 3-5 stopnia nasilenia, n (%)	113*/164 (69%)	120*/165 (73%)	0,95 [0,82; 1,09]	>0,05	-
Przerwanie stosowania jakiegokolwiek leku, n (%)	23*/164 (14%)	25*/165 (15%)	0,93 [0,55; 1,55]	>0,05	-
<b>Pacjenci HBV-ujemni</b>					
Działania niepożądane związane z leczeniem 3-5 stopnia nasilenia, n (%)	264*/366 (72%)	249*/366 (68%)	1,06 [0,96; 1,17]	>0,05	-
Przerwanie stosowania jakiegokolwiek leku, n (%)	81*/366 (22%)	59*/366 (16%)	1,37 [1,02; 1,86]	<0,05	NNH=17 [9; 322]

\*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

## **6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMBROLIZUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ W PORÓWNANIU DO DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie pembrolizumabu z skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem komparatora – durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem (gruczolakorakiem) dróg żółciowych. Zidentyfikowano natomiast szereg opracowań wtórnych, z porównaniem pośrednim, uwzględniających porównanie ww. opcji terapeutycznych:

- porównanie z dopasowaniem populacji (MAIC; ang. *matchig-adjusted indirect comparison*) otrzymane od Zamawiającego - [23];
- przeglądy systematyczne z porównaniami pośrednimi: [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29].

### **6.1. PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOPASOWANIEM POPULACJI -**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



## 6.2. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE Z META-ANALIZAMI SIECIOWYMI

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie kluczowych danych o metodach przeprowadzenia i wynikach zidentyfikowanych przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych: [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29]. Szczegółowe dane dotyczące ww. opracowań oraz ich ocena w skali AMSTAR II przedstawione są w aneksie, odpowiednio w rozdziałach 15.7, 15.6 i 15.12.

Podsumowanie metodyki ww. opracowań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Podsumowanie kluczowych informacji o metodach przeprowadzenia przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem durwalumabu + gemcytabina+cisplatyna w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Referencja	Cel opracowania	Liczba uwzględnionych badań w porównaniu pośrednim	Metody przeprowadzenia porównania pośredniego
<b>Wang i wsp. 2024 [28]</b>	Porównanie pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych wraz z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych.	12 badań, w tym TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Przed przeprowadzeniem porównań typu „head-to-head” zrekonstruowano dane na poziomie pacjenta z badań TOPAZ-1 i KEYNOTE-966
<b>Xu i wsp. 2025 [29]</b>	Porównanie skuteczności systemowych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych	7 badań, w tym TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Meta-analiza sieciowa z zastosowaniem podejścia częstotliwościowego (ang. <i>frequentist</i> )

Pomimo, że zidentyfikowane przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi finalnie w analizie uwzględniały różną liczbę badań, to w każdym z opracowań włączono kluczowe randomizowane badania rejestracyjne dla pembrolizumabu (KEYNOTE-966) i durwalumabu (TOPAZ-1).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyniki porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych wraz z gemcytabiną i cisplatyną w zakresie skuteczności klinicznej.

**Tabela 27. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej z przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem durwalumabu + gemcytabina+cisplatyna w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Referencja	Porównanie	Populacja	Parametr [95% CI], wartość p
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
<b>Wang i wsp. 2024 [28]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=1,02 [0,86; 1,21], p=0,83
<b>Xu i wsp. 2025 [29]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=0,97 [0,76; 1,23], p>0,05
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)</b>			
<b>Wang i wsp. 2024 [28]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=0,95 [0,81; 1,11]; p=0,53
<b>Xu i wsp. 2025 [29]</b>	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna	Ogólna	HR=0,87 [0,70; 1,09], p>0,05

Referencja	Porównanie	Populacja	Parametr [95% CI], wartość p
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

HR – hazard względny; OR – iloraz szans.

Wyniki wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, niezależnie od zastosowanych metod przeprowadzenia obliczeń, jednoznacznie wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w porównaniu z durwalumabem stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- przeżycia całkowitego;
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu;
- szanse na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki z zakresu wskaźników przeżycia są spójne w populacji ogólnej pacjentów jak również w subpopulacji pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego.

[REDACTED]

[REDACTED]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z porównaniem pośrednim wskazują na porównywalną skuteczność i ogólny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu i durwalumabu w rozpatrywanej populacji pacjentów.**

## **7. DODATKOWE BADANIA UZUPEŁNIAJĄCE DLA PEMBROLIZUMABU STOSOWANEGO Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy dodatkowe badania, dotyczące zastosowania terapii skojarzonej pembrolizumabem z gemcytabiną i cisplatyną u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych:

- eksperymentalne jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe badanie II fazy NCT03260712 [18]-[20];
- opis pojedynczego przypadku Robinson i wsp. 2024 [21];
- jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne badanie Sasaki i wsp. 2025 [22].

Szczegółowy opis wyników tych badań znajduje się w rozdziale 15.5, a poniżej przedstawiono kluczowe informacje.

W badaniu NCT03260712 [18]-[20] wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów (N=50) z nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- wskaźnikiem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach terapii, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 wynoszącym 61,1% (63,3% zgodnie z kryteriami iRECIST);
- medianą przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wynoszącą 8,28 miesiąca zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (8,34 miesiąca zgodnie z kryteriami iRECIST);
- brakiem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast częściową odpowiedź na leczenie uzyskaną u 20 (40,8%) pacjentów;
- medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 13,4 miesiąca.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów, a 4% pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: gorączka (8%), infekcja (8%) i posocznica (8%). Z kolei nieciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich pacjentów (100%), w tym najczęściej obserwowano: zmęczenie (70%), niedokrwistość (58%), nudności (54%), obniżenie liczby neutrofilów (48%), zaparcia (44%) i obrzęk kończyn (40%) [19]-[20].

W opisie pojedynczego przypadku pacjenta z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych Robinson i wsp. 2024 [21] wykazano, że stosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z gemcytabiną i cisplatyną wiązało się z uzyskaniem trwałej odpowiedzi na leczenie z brakiem progresji choroby przez 38 miesięcy od rozpoczęcia leczenia immunoterapią i po operacji przeprowadzonej po zakończeniu immunoterapii. Oznacza to, że efekt leczenia skojarzonego utrzymywał się nawet po przerwaniu immunoterapii po 12 cyklach z powodu wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Podobnie, od 5 cyklu terapii skojarzonej u pacjenta zaobserwowano obniżenie poziomu markerów nowotworowych i ustąpienia objawów choroby [21].

W badaniu retrospektywnym z rzeczywistej praktyki klinicznej Sasaki i wsp. 2025 [22] przeprowadzonym w populacji 36 pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym lub nieoperacyjnym) rakiem dróg żółciowych nie osiągnięto mediany PFS (95% przedział ufności [CI]: 181 dni – nie oszacowano) w wyniku terapii wnioskowaną interwencją, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 168 dni. Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i wskaźnik kontroli choroby wyniosły odpowiednio 30,6% i 91,7%. Nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (100%), w tym u 72,2% o nasileniu 3-4 stopnia. Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym raportowano u 25% chorych leczonych pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną [22].

**Podsumowując, wyniki badań dodatkowych są zasadniczo ogólnie spójne z rezultatami badania III fazy KEYNOTE-966, i wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w terapii zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych.**

## 8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję w innych dawkach czy wskazaniach.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa pembrolizumabu uwzględniono 8 referencji:

- ChPL dla produktu leczniczego Keytruda® [35];
- streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Keytruda® [36];
- Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [37];
- wyciągi z zaleceń Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Keytruda® [38]-[40];
- ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) opublikowaną przez FDA [41];
- raporty o zdarzeniach/działaniach niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [42].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu zaprezentowano aneksie, w rozdziale 15.8, natomiast poniżej zamieszczono podsumowanie ww. informacji.

### PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [35]-[42], dotyczyły stosowania pembrolizumabu w szerokiej populacji pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi, w tym z rakiem dróg żółciowych. Pembrolizumab uzyskał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lipcu 2015 roku, w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka, u dorosłych. W kolejnych latach rejestrowane były kolejne wskazania, obejmujące następujące nowotwory złośliwe: raka płuc, chłoniaka Hodgkina, raka szyi i głowy, raka nerkowokomórkowego, przelyku, piersi, endometrium, żołądka, szyjki macicy czy raka dróg żółciowych. W zależności od wskazania i linii leczenia, pembrolizumab może być stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią, chemioradioterapią, inhibitorami kinaz (np. aksytynibem) czy lekami antyangiogennymi (bewacyzumabem). W badaniach rejestracyjnych dla tych wskazań brało udział

łącznie ponad 15 tysięcy pacjentów, zatem profil bezpieczeństwa pembrolizumabu jest dobrze poznany i udokumentowany w toku wieloletnich badań w szerokich populacjach pacjentów ze schorzeniami onkologicznymi [35].

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6093 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (53%), nudności (52%), biegunka (36%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofilii (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię [35], [36], [41]. Podobnie, najczęściej zgłaszanymi do Lareb/WHO działaniami/zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania pembrolizumabu były stany ogólne i zaburzenia w miejscu podania, zranienia i zatrucia oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego [42].

Stosowanie pembrolizumabu, podobnie jak głównego komparatora, durwalumabu, wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, które mogą dotyczyć jednocześnie więcej niż jednego układu w organizmie. Do działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, które mogą wystąpić podczas leczenia pembrolizumabem zalicza się: zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, endokrynopatie o podłożu immunologicznym w tym: zapalenie podskórne, niewydolność nadnerczy pierwotną i wtórną, choroby tarczycy, cukrzycę typu 1 [35], [36], [37], [41]. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu [35]. Niemniej jednak w związku z powyższym należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnej identyfikacji i zarządzania tego typu działaniami [35], [41]. W zależności od ciężkości i rodzaju reakcji o podłożu immunologicznym należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać stosowanie leku [41]. Szczegółowe postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w ChPL [35].

Pembrolizumab podany jest w postaci infuzji dożylniej, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksję. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą

nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych [35].

Zapalenie dróg żółciowych i zakażenia dróg żółciowych nie są rzadkością u pacjentów z rakiem dróg żółciowych. W badaniu KEYNOTE-966 zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem dróg żółciowych w obu grupach leczenia (11,2% uczestników grupy otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią i 10,3% uczestników grupy otrzymującej placebo z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-966 pacjenci ze stentami i drenami dróg żółciowych mieli zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych i zakażeń dróg żółciowych i powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia rozwoju zapalenia dróg żółciowych lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w jego trakcie [35].

Należy zaznaczyć, że działania niepożądane podczas stosowania pembrolizumabu są zgodne z działaniami obserwowanymi w przypadku innych immunoterapii, podobnych leków i uznaje się je za możliwe do kontrolowania. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [36].

**Podobne działania niepożądane, tj. o podłożu immunologicznym czy reakcje związane z infuzją występują również w przypadku stosowania komparatora – durwalumabu [131].**

**Podsumowując, pembrolizumab jest stosunkowo dobrze tolerowany przez pacjentów a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania są typowe dla immunoterapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, w tym także dla komparatora - durwalumabu. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Keytruda® oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.**

## 9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE – POZOSTAŁE WYNIKI

W rozdziale przedstawiono podsumowanie wyników i wniosków ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami lub bez meta-analiz, w których przedstawiono porównanie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny (dawnym standardem terapeutycznym, niebędącym aktualnie komparatorem dla wnioskowanej interwencji): Li i wsp. 2025 [27], Vitale i wsp. 2024 [30], Mauro i wsp. 2024 [31], Wang i wsp. 2025 [32], Whaley i wsp. 2025 [33], Heumann i wsp. 2024 [34]. W niniejszym rozdziale przedstawiono także wyniki porównania wnioskowanej interwencji z gemcytabiną i cisplatyną pochodzące z opracowań ██████████ [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29].

Ocenę metodologii ww. przeglądów dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.12, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków zaprezentowano w rozdziale 15.6 i 15.7.

W poniższej tabeli zamieszczono podsumowanie kluczowych danych dotyczących metodyki i założeń ww. opracowań (dodatkowo w tabeli zamieszczono przeglądy systematyczne opisane w rozdziale 6, o ile uwzględniały porównanie pembrolizumabu+ gemcytabina+cisplatyna z gemcytabiną+cisplatyną).

**Tabela 29. Podsumowanie kluczowych informacji o metodach przeprowadzenia przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem gemcytabiny+cisplatyny w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Referencja	Cel opracowania	Liczba uwzględnionych badań w porównaniu pośrednim	Metody przeprowadzenia porównania pośredniego
<b>Wang i wsp. 2024 [28]</b>	Porównanie pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych wraz z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych.	12 badań, w tym TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Przed przeprowadzeniem porównań typu „head-to-head” zrekonstruowano dane na poziomie pacjenta z badań TOPAZ-1 i KEYNOTE-966
<b>Xu i wsp. 2025</b>	Porównanie skuteczności systemowych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia	7 badań, w tym TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Meta-analiza sieciowa z zastosowaniem podejścia

Referencja	Cel opracowania	Liczba uwzględnionych badań w porównaniu pośrednim	Metody przeprowadzenia porównania pośredniego
[29]	zaawansowanego raka dróg żółciowych		częstotliwościowego (ang. <i>frequentist</i> )
Li i wsp. 2025 [27]	Porównanie opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych ze standardową chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną.	17 badań, w tym TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Meta-analiza sieciowa z zastosowaniem podejścia częstotliwościowego (ang. <i>frequentist</i> ), z rekonstrukcją obserwacji czasu do zdarzenia przeprowadzoną na podstawie danych wyodrębnionych z opublikowanych wykresów Kaplana-Meiera
Vitale i wsp. 2024 [30]	Ocena skuteczności stosowania immunoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych względem standardowej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną.	2 badania: TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Meta-analiza
Mauro i wsp. 2024 [31]	Ocena i interpretacja skuteczności immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych w kontekście przeżycia całkowitego.	2 badania: TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Meta-analiza, przy użyciu analizy ograniczonego średniego czasu przeżycia (RMST)
Wang i wsp. 2025 [32]	Porównanie skuteczności immunochemioterapii względem samej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych.	2 badania: TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Meta-analiza
Whaley i wsp. 2025 [33]	Określenie wskaźników ekspresji PD-L1 w raku dróg żółciowych i związek między ekspresją PD-L1 a wynikami u pacjentów leczonych immunochemioterapią	Do analizy włączono 56 badań, w tym siedem dotyczących zastosowania ICI+chemioterapia (dwa, w których oceniano gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatynę plus inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (durwalumab – badanie TOPAZ-1 i pembrolizumab – badanie KEYNOTE-966)).	Meta-analiza
Heumann i wsp. 2024 [34]	Omówienie aktualnych i przyszłych celów terapeutycznych dla ukierunkowanych terapii molekularnych w leczeniu raka dróg żółciowych (cholangiocarcinoma).	Nie sprecyzowano, niemniej jednak uwzględniono badania TOPAZ-1 i KEYNOTE-966	Przegląd opisowy, bez meta-analizy

RMST - ograniczony średni czas przeżycia (ang. *restricted mean survival time*)

**Tabela 30. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej z przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem gemcytabiny+cisplatyny w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Referencja	Porównanie	OS - HR [95% CI], wartość p	PFS – HR [95% CI], wartość p

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Porównanie	OS - HR [95% CI], wartość p	PFS – HR [95% CI], wartość p
<b>Wang i wsp. 2024 [28]</b>	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna	<b>0,83 [0,74; 0,92], p=0,00074</b>	<b>0,87 [0,77; 0,97], p=0,015</b>
<b>Xu i wsp. 2025 [29]</b>	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna	<b>0,83 [0,72; 0,95], p&lt;0,05</b>	<b>0,86 [0,75; 0,99], p&lt;0,05</b>
<b>Li i wsp. 2025 [27]</b>	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna	<b>0,99 [0,98; 0,99]; p = 0,0055*</b>	0,99 [0,98; 1,00]; p = 0,0994*
<b>Vitale i wsp. 2024 [30]</b>	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna	-	<b>Ln(HR)=-0,14 [-0,57; - 0,01], p&lt;0,05</b>
<b>Mauro i wsp. 2024 [31]</b>	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – <b>średnia różnica w OS lub PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI] oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	<b>1,15 [0,22; 2,08], p&lt;0,05</b>	<b>1,02 [0,06; 1,99], p&lt;0,05</b>
<b>Wang i wsp. 2025 [32]</b>	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna	<b>0,86 [0,75; 0,98], p&lt;0,05</b>	<b>0,85 [0,75; 0,97], p&lt;0,05</b>
<b>Whaley i wsp. 2025 [33]</b>	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna	PD-L1 <1%: HR=0,84 [0,62; 1,13], p>0,05 PD-L1 ≥1%: 0,85 [0,72; 1,00], p>0,05	-
<b>Heumann i wsp. 2024 [34]</b>	W opracowaniu omówiono wyniki badania KEYNOTE-966 opisanego szczegółowo w rozdziale 5.1.		

MD – średnia różnica; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; RMST - ograniczony średni czas przeżycia (ang. restricted mean survival time); Ln(HR) – logarytm naturalny z HR. \*wyniki odstające od innych opracowań.

Pomimo pewnych różnic w metodyce przeprowadzenia porównania czy liczbie włączonych do meta-analiz badań, wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych jednoznacznie wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym, jak również przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu (jedynie w opracowaniu Li i wsp. 2025 [27] nie wykazano różnic w PFS).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

CrI – przedział wiarygodności; OR – iloraz szans; RR – Risk ratio.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W opracowaniu Wang i wsp. 2025 [32] wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się istotnie statystycznie:

- niższym ryzykiem zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;

- wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia jak i 3-5 stopnia nasilenia.

**Podsumowując, zidentyfikowane opracowania wtórne wskazują na istotne statystycznie korzyści ze stosowane pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny, w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, przy jednocześnie porównywalnym ogólnym profilu bezpieczeństwa (za wyjątkiem zwiększonego ryzyka immunologicznych zdarzeń niepożądanych, co jest typowe dla immunoterapii). Wyniki porównań pośrednich są zasadniczo spójne z wynikami porównań bezpośrednich z badania KEYNOTE-966.**

## 10. DYSKUSJA

Rak dróg żółciowych jest podstępny nowotworem złośliwym, ponieważ we wczesnym stadium choroby pacjenci na ogół nie wykazują objawów lub są one niespecyficzne. Z tego powodu większość nowych przypadków diagnozuje się w zaawansowanym stadium choroby (nieresekcyjnym lub z przerzutami), gdy u pacjenta występuje nasilenie objawów związanych z nowotworem i pogorszenie jakości życia. Ze względu na wysoce agresywny charakter raka dróg żółciowych, w zaawansowanych stadiach rokowanie dla pacjentów jest bardzo złe. Położenie anatomiczne dróg żółciowych i umiejscowienie nowotworu w ich obrębie a także stopień zaawansowania w momencie podjęcia interwencji chirurgicznej sprawiają, że u zdecydowanej większości pacjentów (około 80%) niemożliwa jest radykalna onkologicznie resekcja guza, co znacznie pogarsza rokowanie. Pięcioletnie wskaźniki przeżycia wynoszą obecnie mniej niż 5% w przypadku guzów nieoperacyjnych i mniej niż 40% w przypadku guzów resekcyjnych [134], a ogólny 5-letni wskaźnik przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych wynosił 2-3%, pomimo stosowania chemioterapii [127]-[134]. Ponad 90% nowotworów dróg żółciowych stanowią gruczolakoraki (wywodzące się z nabłonka gruczołowego) a pozostałe to zazwyczaj raki płaskonabłonkowe [127].

**Zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych, w tym wysoce skutecznych terapii już od pierwszej linii leczenia jest kluczowe. Dzięki umożliwieniu dostępu do licznych terapii, lekarz prowadzący może dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie, tak aby zmaksymalizować korzyści z terapii.**

Chemioterapia skojarzona cisplatyną i gemcytabiną od dawna była podstawową metodą leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Przełomem w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych były badania, w których wykazano skuteczność immunoterapii - inhibitorów punktu kontrolnego układu odpornościowego, w tym durwalumabu w połączeniu ze standardem terapeutycznym tj. cisplatyną-gemcytabiną oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. **Z tego powodu ww. kombinacja immunoterapii (durwalumabu lub pembrolizumabu) i chemioterapii została uwzględniona w najnowszych wytycznych klinicznych, jako zalecane leczenie pierwszego rzutu w rozpatrywanej populacji pacjentów** [135], [137] [138], [139], [140], [141].

Celem niniejszej Analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Keytruda® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka (gruczolakoraka) dróg żółciowych u osób dorosłych.

Pod względem mechanizmu działania pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego

interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Nadmierna ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i wiązanie z receptorem PD-1 na limfocytach są wykorzystywane jako jeden z mechanizmów „ucieczki” komórek nowotworowych spod nadzoru i zahamowanie immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. Mikrośrodkowisko guza w większości nowotworów dróg żółciowych charakteryzuje się cechami immunosupresyjnymi lub immuno-wykluczonymi, a odpowiedź na inhibitory PD-1 i jego ligandu, PD-L1, podawane w monoterapii jest słaba. Wiadomo jednakże, że kilka chemioterapii, w tym gemcytabina i cisplatyna, moduluje układ odpornościowy poprzez bezpośrednie mechanizmy immunostymulujące, regulację w dół immunosupresyjnego mikrośrodkowiska i zwiększoną immunogenność. Te efekty immunomodulacyjne stanowią silny argument za łączeniem immunoterapii i chemioterapii, szczególnie w przypadku nowotworów z immunosupresyjnym mikrośrodkowiskiem [1], [35].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania dotyczące zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, w tym badanie o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17] zawierające bezpośrednie porównanie pembrolizumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną względem samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną, 2 jednoramienne, częściowo opublikowane badania NCT03260712 [18]-[20] i Sasaki i wsp. 2025 [22] oraz opis pojedynczego przypadku Robinson i wsp. 2024 [21].

Stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej badanie KEYNOTE-966 [1]-[17] było podwójnie zaślepieniem, randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w układzie grup równoległych, na podstawie którego pembrolizumab został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu [35]. Badanie to zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) pembrolizumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną względem samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną (wraz z placebo). Ocena badania przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Collaboration* RoB2 wykazała niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Jakość metodologiczną jednoramiennego badania NCT03260712 [19]-[20] w skali NICE oceniono jako średnią (6 punktów), badania Sasaki i wsp. 2025 [22] na 2 punkty, natomiast wiarygodność opisu przypadku Robinson i wsp. 2024 [21] określono jako niską.

Zgodnie informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda® [35] (pembrolizumab) wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych. Wnioskowane w ramach zmodyfikowanego 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)” [119] wskazanie dla pembrolizumabu zostało zawężone względem zarejestrowanego do subpopulacji pacjentów z podtypem histologicznym gruczolakoraka dróg żółciowych (który w praktyce jest najczęstszy i stanowi około 90% raków dróg żółciowych); w pozostałych aspektach wnioskowane wskazanie jest zasadniczo zgodne z zarejestrowanym.

Do badania KEYNOTE-966 [1]-[17] kwalifikowano dorosłych pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat) z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (w tym mieszanym rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem dróg żółciowych - cholangiocarcionma), rakiem pęcherzyka żółciowego lub rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Wymagane było aby choroba była mierzalna zgodnie s kryteriami RECIST 1.1 a stan sprawności w skali ECOG wynosił 0-1. Pacjenci nie powinni być wcześniej leczeni systemowo z powodu zaawansowanej choroby – dozwolona była jedynie terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa ukończona co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej. Wykluczano pacjentów z nieodpowiednią czynnością narządową i chorobami immunologicznymi. Podobnie w badaniu NCT03260712 [18]-[20] rekrutowano dorosłych pacjentów z histopatologiczne/cytologicznie rozpoznany nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych (wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowych) lub pęcherzyka żółciowego, z odpowiednią funkcją narządową, mierzalną chorobą i bez chorób immunologicznych. W badaniu Sasaki i wsp. 2025 [22] chorzy mieli zaawansowanego (przerzutowego lub nieoperacyjnego) raka dróg żółciowych. Podobnie, pacjent opisany w referencji Robinson i wsp. 2024 [21] cierpiał na przerzutowego raka dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. Jedynie w badaniach Sasaki i wsp. 2025 [22] i NCT03260712 [18]-[20], uczestniczyło po 2 pacjentów z rakiem brodawki Vatera, natomiast w badaniu KEYNOTE-966 nie rekrutowano takich pacjentów, ale jednocześnie należy zaznaczyć, że badanie KEYNOTE-966 [1]-[17] stanowiło podstawę rejestracji pembrolizumabu w rozpatrywanym wskazaniu, w szerokiej populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, bez zawężenia do konkretnych lokalizacji raka [35]<sup>1</sup>.

W badaniach Sasaki i wsp. 2025 [22], NCT03260712 [18]-[20] nie podano informacji jaki odsetek pacjentów miał podtyp gruczolakoraka,

<sup>1</sup> podobna sytuacja miała miejsce w przypadku badanie rejestracyjnego dla durwalumabu [137], który pomimo braku kwalifikacji do badania TOPAZ-1 pacjentów z rakiem brodawki Vatera, filnalnie uzyskał refundację w tej subpopulacji.

ale z uwagi na ogólną wiedzę na temat częstości występowania tego podtypu wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych, można przypuszczać, że była to większość chorych.

**Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uczestnicząca w badaniach KEYNOTE-966 [1]-[17], NCT03260712 [19]-[20] oraz Robinson i wsp. 2024 [21] w wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji pacjentów dla pembrolizumabu.**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Keytruda® [35] oraz proponowanym programem lekowym [119], pembrolizumab jest stosowany w postaci infuzji dożylniej. Zalecana dawka pembrolizumabu (produktu leczniczego Keytruda®) u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [35]. Wnioskowaną interwencję stosuje się w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 1. i dniu 8. co 3 tygodnie. Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii cisplatyną. W przypadku gemcytabiny nie ma limitu co do liczby 21-dniowych cykli. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności [119]. Z kolei w uzgodnionym programie lekowym zaznaczono, że należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną [119]. Przy czym, zgodnie z opisem programu lekowego, wcześniejsze zakończenie chemioterapii również może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.

W badaniach KEYNOTE-966 [1]-[17] oraz NCT03260712 [19]-[20] pembrolizumab (200 mg co 3 tygodnie) jak również gemcytabinę i cisplatynę stosowano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, natomiast w badaniu Robinson i wsp. 2024 [21] pembrolizumab z gemcytabiną i cisplatyną stosowano w zalecanych 3-tygodniowych cyklach, przy czym nie podano szczegółów dawkowania. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego terapię pembrolizumabem stosuje się do stwierdzenia kryteriów wyłączenia, w tym progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, nadwrażliwości, ciąży lub karmienia piersią, rażącego nieprzestrzegania zaleceń czy pogorszenia jakości życia lub pogorszenia stanu sprawności. W przypadku badań KEYNOTE-966 [1]-[17] oraz NCT03260712 [19]-[20] założono, że pembrolizumab będzie stosowany maksymalnie do dwóch lat (35 cykli) od momentu rekrutacji lub do progresji choroby lub przerwania udziału w badaniu. W praktyce jednak [1], u zdecydowanej większości pacjentów powodami przerwania terapii były progresja choroby lub zdarzenia/działania niepożądane czy decyzja lekarza. W badaniu KEYNOTE-966 mediana liczby podanych cykli wynosiła 9 (IQR 4–16) w grupie pembrolizumabu i 8 (4–14) w grupie placebo, a zatem w obu grupach była znacznie niższa niż maksymalna dopuszczalna liczba cykli w badaniu wynosząca 35 cykli [1], co w wysokim stopniu odpowiada założeniom programu lekowego.

We włączonych badaniach nie oceniano dawkowania pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni, przy czym dawkowanie to zostało zatwierdzone w ramach przyspieszonej procedury zatwierdzenia na podstawie

danych farmakokinetycznych, relacji między ekspozycją a skutecznością oraz relacji między ekspozycją a bezpieczeństwem, w których porównano przewidywaną ekspozycję na pembrolizumab 400 mg co 6 tygodni z obserwowaną ekspozycją na pembrolizumab u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie i 10 mg/kg podawanym co 2 tygodnie. Modelowanie farmakokinetyczne zostało poparte dodatkowymi analizami ekspozycji-odpowiedzi w całym programie rozwoju pembrolizumabu oraz tymczasową analizą farmakokinetyki i ORR w kohorcie pacjentów (Kohorta B) włączonych do badania KEYNOTE-555. Na podstawie danych obserwowanych u dorosłych pacjentów z czerniakiem nie stwierdzono klinicznie istotnych zależności między ekspozycją a reakcją na leczenie w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa dawek pembrolizumabu wynoszących 200 mg lub 2 mg/kg co 3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni u pacjentów z nowotworami litymi [35], [41]. **Jednocześnie należy zaznaczyć, że dawkowanie pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni jest uwzględnione we wszystkich aktualnie refundowanych wskazaniach dla tego leku w Polsce, na podstawie powyższych danych.**

**Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest bardzo duże, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji i wysoką reprezentatywność interwencji w badaniach dla pembrolizumabu uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.**

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, skuteczność terapii pembrolizumabem oceniano przy wykorzystaniu klinicznie istotnych punktów końcowych, stosowanych powszechnie w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów ze schorzeniami onkologicznymi, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania, zgodnie z obowiązującymi kryteriami RECIST 1.1. Co istotne, odpowiedź na leczenie i ocenę PFS przeprowadzono centralnie, przez zamaskowany komitet (BICR), co stanowi bardzo wiarygodną metodę. Ponadto oceniano także jakość życia związaną ze zdrowiem, z zastosowaniem zarówno ogólnych jak i specyficznych dla jednostki chorobowej kwestionariuszy. W zakresie profilu bezpieczeństwa odnotowywano rezygnację z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poszczególnych oraz wystąpienia zgonu. Ponadto, z uwagi na drogę podania pembrolizumabu i znane działania immunoterapii, oceniano częstość występowania reakcji związanych z infuzją oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

W rejestracyjnym badaniu KEYNOTE-966 [1]-[17] pembrolizumab stosowany z gemcytabiną i cisplatiną w grupie badanej znacząco poprawił całkowite przeżycie w porównaniu z grupą kontrolną stosującą

placebo wraz z gemcytabiną i cisplatyną, jako terapią pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Co istotne, krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego nie przecinały się (nie krzyżowały) i obserwowano wczesną separację krzywych dla obu ocenianych interwencji, które pozostały rozdzielone przez cały okres obserwacji, a 24-miesięczne wskaźniki przeżycia wynosiły 25% w grupie pembrolizumabu (+gemcytabina+cisplatyna) i 18% w grupie placebo (+gemcytabina+cisplatyna). Zasadniczo podobny odsetek pacjentów w grupie badanej i kontrolnej stosował kolejne terapie przeciwnowotworowe po progresji choroby (odpowiednio 47% i 49%). Niemniej jednak uwagę zwraca fakt, iż w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-966 więcej pacjentów po progresji choroby stosowało potencjalnie bardziej skuteczne terapie (inhibitor punktu kontrolnego rozwoju komórek układu immunologicznego; terapia celowana) niż w grupie badanej (10,4% vs 6,0% wszystkich uczestników. Aspekt ten mógł nieznacznie zawyżać wyniki zdrowotne grupy kontrolnej badania KEYNOTE-966 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii. Całkowita korzyść w zakresie przeżycia po dodaniu pembrolizumabu do gemcytabiny i chemioterapii była ogólnie spójna w większości wstępnie określonych subpopulacji pacjentów, w tym tych opartych na regionie geograficznym i przyczynie choroby. Istotny jest fakt, że w badaniu KEYNOTE-966 względna korzyść ze stosowania pembrolizumabu w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną w dużej populacji osób niebędących Azjatami była podobna do tej zaobserwowanej w populacji ogólnej chorych [1]. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu założona granica skuteczności dla statystycznie istotnej korzyści w zakresie przeżycia bez progresji w grupie pembrolizumabu nie została osiągnięta w momencie pośredniej analizy. Co ważne, obserwowano wyraźny trend na korzyść pembrolizumabu; podobnie w w końcowej analizie post-hoc (HR=0,87 [95% CI 0,76–0,99]) i późniejszych analizach wynik był na granicy przyjętego punktu istotności statystycznej na rzecz wnioskowanej interwencji. **Niemniej jednak przy standardowym założeniu o poziomie wyznaczającym istotność statystyczną wynoszącym  $p < 0,05$ , uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie wydłużenie PFS.** Podobnie jak w przypadku przeżycia całkowitego, separację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu pomiędzy grupą leczoną pembrolizumabem a placebo zaobserwowano po 3 miesiącach od randomizacji [1].

Pomimo porównywalnego odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w obu grupach, mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo (9,7 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca w pierwszej analizie okresowej). Co istotne, pozytywne efekty stosowania pembrolizumabu uzyskano bez istotnego, negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem, a terapia wnioskowaną interwencją w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) wiązała się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do pogorszenia jakości życia w następujących domenach: ogólnym stanie zdrowia/jakości życia, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowania w zakresie pełnienia ról czy objawów żółtaczk [2].

Wyniki badań dodatkowych NCT03260712 [18]-[20] oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej Sasaki i wsp. 2025 [22] oraz Robinson i wsp. 2024 [21] są ogólnie spójne z rezultatami badania III fazy

KEYNOTE-966, i wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w terapii zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych.

Profil zdarzeń niepożądanych pembrolizumabu oraz gemcytabiny i cisplatyny był zgodny z oczekiwaniami na podstawie znanych profili poszczególnych składników leczenia, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była ogólnie podobna w grupie badanej i kontrolnej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nieprawidłowości związane z morfologią krwi, nudności i zmęczenie, a więc zdarzenia, o których wiadomo, że są związane z chemioterapią. Zgodnie z oczekiwaniami, potencjalne immunologiczne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej pembrolizumabem. Zdarzenia te można było opanować za pomocą odpowiedniej terapii wspomagającej. Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w celu opanowania immunologicznych zdarzeń niepożądanych było ogólnie rzadkie (stosowane przez <10% uczestników) [1]. Należy zaznaczyć, że występowanie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym jest typowe dla immunoterapii, w tym również komparatora dla pembrolizumabu – durwalumabu [131].

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak dostępności badań obserwacyjnych dla pembrolizumabu, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wynika to z faktu, że analizowana interwencja została relatywnie niedawno dopuszczona do obrotu we wnioskowanym wskazaniu - przez EMA w listopadzie 2023 roku. Nie jest to jednakże odosobniona sytuacja, ponieważ w przypadku innego ICI stanowiącego komparator dla pembrolizumabu, mianowicie durwalumabu, w momencie oceny zasadności finansowania przez AOTMiT również nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych [144].

Brak jest badań bezpośrednio porównujących stosowanie pembrolizumabu względem komparatora – durwalumabu, we wnioskowanym wskazaniu. Zidentyfikowano natomiast opracowania wtórne - porównanie MAIC otrzymane od Zamawiającego - [23] oraz przeglądy systematyczne z porównaniami pośrednimi: [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29], w których przedstawiono wyniki porównania wnioskowanej interwencji z durwalumabem, w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.

We wszystkich ww. opracowaniach uwzględniono badanie KEYNOTE-966 dla pembrolizumabu (stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną) oraz badanie TOPAZ-1 [25]-[26] dla durwalumabu (stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną).

Badania KEYNOTE-966 [1]-[17] i TOPAZ-1 [25]-[26] są podobne pod wieloma względami, ale istnieje kilka różnic. Jedną z różnic jest czas trwania terapii gemcytabiną. W badaniu TOPAZ-1 gemcytabina była ograniczona do ośmiu cykli, podczas gdy w badaniu KEYNOTE-966 gemcytabinę można było podawać do progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności, bez maksymalnej liczby cykli. Ogółem 43% uczestników w grupie pembrolizumabu i 39% uczestników w grupie placebo otrzymało dziewięć lub

więcej cykli gemcytabiny, w tym 32% w grupie pembrolizumabu i 27% w grupie placebo, którzy otrzymali 12 lub więcej cykli. Różne czasy trwania gemcytabiny w badaniach KEYNOTE-966 i TOPAZ-1 odzwierciedlają heterogeniczność praktyki klinicznej i dostarczają uzupełniających się danych, które uwzględniają różne standardy opieki na całym świecie.

Należy mieć na uwadze, że wyniki każdego porównania pośredniego są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. Jeżeli pomiędzy badaniami występuje heterogeniczność pod względem wyjściowej charakterystyki pacjenta i wiadomo, że cechy te modyfikują efekt leczenia w danym badaniu, wówczas konwencjonalne porównanie pośrednie, metodą Buchera lub meta-analizy sieciowe, które nie uwzględniają różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy badaniami, mogą zafałszować uzyskane wyniki. W takich sytuacjach porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC), jest rekomendowane przez Jednostkę Wsparcia Decyzji (ang. *Decision Support Unit*; DSU) brytyjskiej agencji NICE [143]. **Dlatego pomimo ograniczeń (omówionych szczegółowo w rozdziale 11) wyniki porównania MAIC stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące porównania wnioskowanej interwencji z durwalumabem.**



Podobne wyniki, tj. **brak różnic pomiędzy pembrolizumabem a durwalumabem w zakresie przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, a także w zakresie szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wykazano we wszystkich zidentyfikowanych przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi** [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29], niezależnie od zastosowanych metod przeprowadzenia obliczeń. Co istotne, wyniki z zakresu wskaźników przeżycia są spójne w populacji ogólnej pacjentów jak również w subpopulacji pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego.

Jednocześnie obie immunoterapie cechują się **porównywalnym ogólnym profilem bezpieczeństwa** (w zakresie: ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia, działań niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia i

działań niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia), **co wynika z faktu, że oba leki należą do immunoterapii (inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych).**

**Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w porównaniu do durwalumabu, pembrolizumab podawany jest w postaci infuzji o dwukrotnie krótszym czasie trwania (30 minut vs 1 godzina), co może być mniej uciążliwe dla pacjentów, ich opiekunów i personelu medycznego.**

**Biorąc pod uwagę, że zapewnienie możliwie najskuteczniejszego leczenia na jak najwcześniejszym etapie leczenia może potencjalnie prowadzić do największych długoterminowych korzyści dla pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, poszerzenie gamy dostępnych i rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej [135], [137] [138], [139], [140], [141] opcji leczenia o pembrolizumab zwiększyłoby dostęp do efektywnej terapii, istotnie poprawiającej wskaźniki przeżycia.**

## 11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

### **Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:**

- brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących pembrolizumab (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) z durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną), w związku z czym konieczne było oparcie się na wynikach porównań pośrednich – MAIC i meta-analiz sieciowych.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

#### ***Ograniczenia badania KEYNOTE-966:***

- około 46% chorych stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego, niemniej jednak względna korzyść w zakresie przeżycia całkowitego ze stosowania pembrolizumabu w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną w dużej populacji osób niebędących Azjatami (głównie rasy białej) była podobna do tej zaobserwowanej w populacji ogólnej chorych;
- kryteria kwalifikacji do badania umożliwiały włączenie pacjentów z rakiem dróg żółciowych, a więc populację pacjentów szerszą niż ta wnioskowana, ograniczona do pacjentów z podtypem gruczolakoraka, niemniej, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- nie było ograniczenia co do liczby stosowanych cykli gemcytabiny, podczas gdy w uzgodnionym programie lekowym jest to maksymalnie 8 cykli, niemniej jednak mediana liczby cykli gemcytabiny w grupie badanej wynosiła 8 (IQR: 4-13) a w kontrolnej 7 (IQR: 4-8) [1];
- brak uwzględniania pacjentów z rakiem brodawki Vatera, niemniej jednak na podstawie tego badania pembrolizumab został zarejestrowany w szerokiej populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, bez zawężania do miejsca lokalizacji nowotworu; co istotne analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku refundowanego komparatora dla pembrolizumabu – durwalumabu [144], który pomimo tego uzyskał refundację w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera (ICD-10: C24.1) [120].

***Ograniczenia badania NCT03260712 [18]-[20]:***

- badanie jednoramienne, II fazy, opisane jedynie na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych;
- brak danych na temat odsetka pacjentów z gruczolakorakiem, ale biorąc pod uwagę, że ten typ raka stanowi ponad 90% raków dróg żółciowych, to można przypuszczać, że większość pacjentów włączonych do badania miała gruczolakoraka;
- relatywnie niewielka liczba zrekrutowanych pacjentów (N=50);
- w dostępnych referencjach nie podano wyników z zakresu przeżycia całkowitego, jak również mediany okresu obserwacji.

***Ograniczenia badania Robinson i wsp. 2024 [21]*** – opis pojedynczego przypadku; nie podano stosowanej dawki pembrolizumabu.

***Ograniczenia badania Sasaki i wsp. 2025 [22]:***

- badanie jednoramienne, retrospektywne, jednoośrodkowe, opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego;
- brak danych na temat odsetka pacjentów z gruczolakorakiem, ale biorąc pod uwagę, że ten typ raka stanowi ponad 90% raków dróg żółciowych, to można przypuszczać, że większość pacjentów w badaniu miała gruczolakoraka;
- brak danych na temat dawkowania pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny.



**Ograniczenia pozostałych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych):**

- [Redacted]
- Li i wsp. 2025 [27] – w opracowaniu wykorzystano zrekonstruowane krzywe Kaplana-Meiera jako przybliżone dane na poziomie pacjenta; dostęp do pełnych raportów z badań i bezpośrednich danych na poziomie pacjenta wzmocniłby pośrednie porównania;
- Wang i wsp. 2024 [28] – w opracowaniu wykorzystano zrekonstruowane dane na poziomie pacjenta dotyczące wskaźników przeżycia; nie zamieszczono diagramu PRISMA przedstawiającego szczegółowy proces selekcji badań do przeglądu;
- Xu i wsp. 2025 [29] – nie przedstawiono strategii wyszukiwania w medycznych bazach danych;
- Vitale i wsp. 2024 [30] – w opracowaniu nie dokonano porównania durwalumabu z pembrolizumabem (wraz z gemcytabiną i cisplatyną), skupiono się na porównaniu tych immunoterapii (stosowanych wraz z chemioterapią) względem samej chemioterapii;
- Heumann i wsp. 2024 [34] - przegląd systematyczny, bez meta-analizy, o charakterze opisowym o bardzo słabej jakości metodologicznej – oprócz informacji o przeszukanych bazach danych, nie przedstawiono precyzyjnych kryteriów włączenia, nie podano liczby finalnie włączonych badań czy oceny ich wiarygodności; ogólne kryteria włączeni zakładały włączenia i omówienie kompleksowo badań w szerokiej populacji pacjentów z cholangiocarcinoma (niezależnie od linii leczenia czy rodzaju zastosowanej terapii);
- Wang i wsp. 2025 [32], Whaley i wsp. 2025 [33] - w opracowaniach nie dokonano porównania durwalumabu z pembrolizumabem (wraz z gemcytabiną i cisplatyną), skupiono się na porównaniu tych immunoterapii (stosowanych wraz z chemioterapią) względem samej chemioterapii;
- Mauro i wsp. 2024 [31] – w opracowaniu wykorzystano zrekonstruowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

**I.** Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

**II.** Wyniki rejestracyjnego randomizowanego badania klinicznego III fazy o akronimie KEYNOTE-966 wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest skuteczniejsze względem placebo z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych i wiąże się z:

- istotną statystycznie i klinicznie poprawą przeżycia całkowitego, z wyraźną i trwałą separacją krzywych Kaplana-Meiera pomiędzy grupami, co zaobserwowano już po 3 miesiącach terapii;
- trendem na korzyść przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (wynik na granicy istotności statystycznej **przy założonej granicy skuteczności dla statystycznie istotnej korzyści w badaniu ( $p < 0,0125$ ); niemniej jednak przy standardowym założeniu o poziomie wyznaczającym istotność statystyczną wynoszącym  $p < 0,05$ , uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie wydłużenie PFS);**
- istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie trwającej 12, 18 czy 24 miesiące;
- porównywalną jakością życia związaną ze zdrowiem.

Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji był zgodny z dobrze poznanym w toku wieloletnich badań profilem monoterapii pembrolizumabem i chemioterapii; nie zidentyfikowano ponadto żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia była porównywalna pomiędzy pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną a samą chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną, przy czym w grupie leczonej wnioskowaną interwencją odnotowano istotnie niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu i wyższe ryzyko zdarzeń o podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją.

**III.** Wyniki badań dodatkowych są zasadniczo ogólnie spójne z rezultatami badania III fazy KEYNOTE-966, i wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w terapii zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych

**IV.** Wyniki porównań pośrednich wskazują na porównywalną skuteczność i ogólny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną względem komparatora - durwalumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną w zakresie:

- przeżycia całkowitego;
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu;
- szanse na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie;

- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia, działań niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia oraz działań niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia.

**V.** Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazują, że pembrolizumab jest stosunkowo dobrze tolerowany przez pacjentów a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania są typowe dla immunoterapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, w tym także komparatora - durwalumabu. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Keytruda® oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

**VI.** Wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami są spójne z wynikami analizy klinicznej w zakresie porównania pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny, ponieważ opierają się na tym samym badaniu KEYNOTE-966.

**VII.** Pembrolizumab podawany jest w postaci infuzji o dwukrotnie krótszym czasie trwania niż durwalumab (30 minut vs 1 godzina), co może być mniej uciążliwe dla pacjentów, ich opiekunów i personelu medycznego. Ponadto pembrolizumab może być stosowany w dwóch alternatywnych schematach dawkowania: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.

**Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że pembrolizumab (stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną) stanowi kolejną wysoce skuteczną immunoterapię w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka (gruczolakoraka) dróg żółciowych. Zatem refundacja wnioskowanej interwencji stanowiłaby odpowiedź na potrzeby pacjentów z tym niezwykle agresywnym nowotworem złośliwym, odnośnie dostępu do jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych, w tym wysoce skutecznych terapii, już od pierwszej linii leczenia, wymagających krótszego czasu infuzji.**

### 13. BIBLIOGRAFIA

#### Badania pierwotne włączone

- [1] Kelley RK, Ueno M, Yoo C i wsp. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865.
- [2] Yoo C, Ueno M, Klumpen HJ i wsp. Health-related quality of life in participants with advanced biliary tract cancer from the randomized phase III KEYNOTE-966 study. *J Hepatol*. 2025 Mar 26:S0168-8278(25)00207-7.
- [3] Finn RS, Kelley RK, Furuse J i wsp. KEYNOTE-966: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract carcinoma. *Cancer research*, 2020, 80(16 SUPPL). [https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/16\\_Supplement/CT283/645072/Abstract-CT283-KEYNOTE-966-A-randomized-double](https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/16_Supplement/CT283/645072/Abstract-CT283-KEYNOTE-966-A-randomized-double)
- [4] Kelley RK, Vogel A, Furuse J i wsp. KEYNOTE-966 trial in progress: pembrolizumab added to gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2020, 72(1 SUPPL), 697A.
- [5] Vogel A, Finn R, Kelley R i wsp. P-99 Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer: phase 3 KEYNOTE-966 trial in progress. *Annals of oncology*, 2020, 31, S122.
- [6] Pelzer U, Kelley RK, Yoo C i wsp. Pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): results from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-966 study. *Oncology research and treatment*, 2023, 46, 61-62.
- [7] Qin S, Liang T, Gu S i wsp. 47P First-line pembrolizumab (pembro) + gemcitabine and cisplatin (gem/cis) for advanced biliary tract cancer (BTC) in the China subpopulation from the phase III KEYNOTE-966 study. *Annals of oncology*, 2024, 35, S230. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/first-line-pembrolizumab-pembro-gemcitabine-and-cisplatin-gem-cis-for-advanced-biliary-tract-cancer-btc-in-the-china-subpopulation-from-the>
- [8] Ueno M, RS Finn, Yoo C i wsp. KEYNOTE-966: 3-year follow-up for pembrolizumab (pembro) + gemcitabine and cisplatin (gem/cis) vs placebo (pbo) + gem/cis for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2024, 35, S1459-S1460. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-congress-2024/keynote-966-3-year-follow-up-for-pembrolizumab-pembro-gemcitabine-and-cisplatin-gem-cis-vs-placebo-pbo-gem-cis-for-patients-pts-with-a>
- [9] Finn RS, Ueno M, Yoo C i wsp. 133MO Pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) compared with gem/cis alone for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): updated efficacy and safety from KEYNOTE-966. *Annals of oncology*, 2023, 34, S1523.
- [10] Valle JW, Kelley RK, Furuse J i wsp. KEYNOTE-966 trial in progress: pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Annals of oncology*, 2020, 31, S270-S271. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)40052-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40052-3/fulltext)
- [11] Chan SL, Finn RS, Valle JW i wsp. Hepatitis B virus (HBV)-related outcomes in patients (pts) with baseline HBV infection in the KEYNOTE-966 study of pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) for advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2023, 34, S218. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2023/hepatitis-b-virus-hbv-related-outcomes-in-patients-pts-with-baseline-hbv-infection-in-the-keynote-966-study-of-pembrolizumab-pembro-plus-gemc>
- [12] Yau T, Chan SL, Kelley RK i wsp. Efficacy and safety in the KEYNOTE-966 study of pembrolizumab (pembro) + gemcitabine and cisplatin (gem/cis) for advanced biliary tract cancer (BTC): impact of hepatitis B virus (HBV) infection. *Annals of oncology*, 2024, 35, S1462. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-congress-2024/efficacy-and-safety-in-the-keynote-966-study-of-pembrolizumab-pembro-gemcitabine-and-cisplatin-gem-cis-for-advanced-biliary-tract-cancer-btc>
- [13] Yoo C, Finn RS, Klumpen JH i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) in the phase 3 KEYNOTE-966 study of pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) versus placebo plus gem/cis for advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of clinical oncology*, 2023, 41(16), 4003. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.4003](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4003)
- [14] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003636>

- [15] <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000944-82-ES>
- [16] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04924062>
- [17] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000944-82/GB>
- [18] Moehler M, Maderer A, Wagner DC i wsp. First-line therapy (1L) of cisplatin/gemcitabine (CisGem) with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced biliary tract cancer (aBTC): Open-label, single-arm phase II EORTC-1607-GITCG/ABC-09 intergroup study with translational research (TR)". *Annals of Oncology (Netherlands)* 36, nr Supplement 1 (2025): S124EP – S125. 2039311196. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.335>
- [19] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03260712>
- [20] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003323-30/GB>
- [21] Robinson MD, Wheatley R, Foster L i wsp. Intrahepatic Cholangiocarcinoma With Extrahepatic Metastasis and High Tumor Mutation Burden: Case of Complete Pathological Response to Cisplatin/Gemcitabine/Pembrolizumab. *JCO Precis Oncol* 2024 Apr;8:e2300572.
- [22] Sasaki M, Satake T, Shibuki T i wsp. 378eP Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An initial analysis of real-world experience. *Annals of Oncology (Netherlands)* 36, nr Supplement 1 (2025): S145EP – S146. 2039311064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.393>

### **Opracowania wtórne włączone**

MAIC



Badanie TOPAZ-1 dla komparatora wykorzystane w porównaniu pośrednim

- [25] Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, i wsp. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022, 1(8).
- [26] Oh D-Y, He AR, Qin S i wsp. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). In: *European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress: 2022-09-01 2022; Paris, France; 2022: S565-S566.* [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01935-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01935-4/fulltext)

Przeglądy z meta-analizą

- [27] Li Z, Aliseda D, Jones O i wsp. Recent advances in systemic therapy for advanced biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis using reconstructed RCT survival data. *JHEP Rep.* 2024 Nov 30;7(3):101290.
- [28] Wang BC, Kuang BH, Lin GH i wsp. Durvalumab and pembrolizumab in advanced biliary tract cancer: a reconstructed patient-level mimic head-to-head comparative analysis. *Front Immunol.* 2024 Dec 23;15:1497415.
- [29] Xu R, Zhou J, Yang J i wsp. First-line systemic therapy and sequencing options in advanced biliary tract cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Biosci Trends.* 2025 Jan 14;18(6):555-562. Supplement : <https://www.biosciencetrends.com/supplementaldata/229>
- [30] Vitale E, Rizzo A, Maistrello L i wsp. The role of immune checkpoint inhibitors in the first-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Front Oncol.* 2024 Jul 18;14:1409132.
- [31] Mauro E, Sanduzzi-Zamparelli M, Sauri T i wsp. Evaluation of Overall Survival by Restricted Mean Survival Time of Advanced Biliary Tract Cancer treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024 May 30;16(11):2077.

[32] Wang J, Xu Y, Hong B i wsp. PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as the first line treatment for advanced biliary tract cancer: a pooled analysis of KEYNOTE-966 and TOPAZ-1 trails. World Journal of Surgical Oncology (United Kingdom) 23, nr 1 (2025): 228. 2034862450. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03877-0>.

[33] Whaley J.J.J.-V., Osataphan S., Ponvilawan B I wsp. PD-L1 Expression in Biliary Tract Cancer: Comparison Across Antibody Clones and Role as a Predictor of Response to Chemoimmunotherapy: A Meta-Analysis. JCO Precision Oncology (United States) 9, (2025): e2400475. 2039015336. <https://doi.org/10.1200/PO-24-00475>

Bez meta-analizy

[34] Heumann P, Albert A, Gülow K i wsp. Current and Future Therapeutic Targets for Directed Molecular Therapies in Cholangiocarcinoma. Cancers 2024 16:9 Article Number 1690

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

[35] ChPL Keytruda [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf)

[36] Streszczenie EPAR [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_pl.pdf)

[37] RMP [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/keytruda-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/keytruda-epar-risk-management-plan_en.pdf)

[38] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac_en.pdf)

[39] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac_en.pdf)

[40] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac_pl.pdf)

[41] Ulotka FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/125514s183lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125514s183lbl.pdf)

[42] Lareb <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=L01FF02&lang=en&drug=PEMBROLIZUMAB>

### **Badania w toku**

[43] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06282575>

[44] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06988592>

### **Opracowania wtórne wykluczone**

Nieodpowiednia populacja

[45] Pahari H, Peer JA, Tripathi S i wsp. Downstaging of advanced hepatocellular carcinoma followed by liver transplantation using immune checkpoint inhibitors: Where do we stand? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2024 Sep 5;15(5):97570.

[46] Li J, Yang B, Teng Z i wsp. Efficacy and safety of first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and network meta-analysis. Front Immunol. 2024;15:1430196.

Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym/ptotokół

[47] Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Jul. Report No.: PC0344. Pembrolizumab (Keytruda): Indication: In combination with gemcitabine-based chemotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic biliary tract carcinoma [Internet] . CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations.

[48] Wilbur HC, Azad NS. Immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer: an evolving landscape. Ther Adv Med Oncol. 2024 Mar 5;16:17588359241235799.

[49] Das S. Comparison of Clinical Trial Results of the Recently Approved Immunotherapeutic Drugs for Advanced Biliary Tract Cancers . Rev Recent Clin Trials. 2024;19(2):81-90.

[50] Morizane C, Ueno M, Ikeda M i wsp. Update for: New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer. Jpn J Clin Oncol. 2025 Mar 5;55(3):210-218.

[51] Demir T, Moloney C, Mahalingam D. Emerging targeted therapies and strategies to overcome resistance in biliary tract cancers. Crit Rev Oncol Hematol. 2024;199:104388.

- [52] Becht R, Wasilewicz MP. New Options for Systemic Therapies in Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICCA). *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(6):1174.
- [53] Zeng FL, Chen JF. Application of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Cholangiocarcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2021;20:15330338211039952.
- [54] Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Recent advances of immunotherapy for biliary tract cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(5):527-536.
- [55] Xie C, McGrath NA, Monge Bonilla C, Fu J. Systemic treatment options for advanced biliary tract carcinoma. *J Gastroenterol*. 2020;55(10):944-957.
- [56] Almhanna K. Immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy for patients with biliary tract cancer: what did we learn from TOPAZ-1 and KEYNOTE-966. *Translational Cancer Research (2024)* 13:1 (22-24).
- [57] Casak SJ, Kumar V, Song C i wsp. FDA Approval Summary: durvalumab and Pembrolizumab, Immune Checkpoint inhibitors for the Treatment of Biliary Tract Cancer. *Clinical cancer research*, 2024, 30(16), 3371-3377.
- [58] Tran A, Konstantinidis M, Moon J i wsp. Interventions for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a network meta-analysis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2022*, Issue 12. Art. No.: CD015159. Laface C, Fina E, Ricci AD i wsp. Immunobiology of biliary tract cancer and recent clinical findings in approved and upcoming immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Biol Ther*. 2024;24(12):1363-1374.
- Brak uwzględniania badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu
- [59] Silva V, Matos C. Recent updates in the therapeutic uses of Pembrolizumab: a brief narrative review. *Clin Transl Oncol*. 2024 Oct;26(10):2431-2443.
- [60] Kuipers H, de Bitter TJ, de Boer TC i wsp. Gallbladder Cancer: Current Insights in Genetic Alterations and Their Possible Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 20;13(21):5257.
- [61] Bracchiglione J, Rodríguez-Grijalva G, Requeijo C i wsp. Systemic Oncological Treatments versus Supportive Care for Patients with Advanced Hepatobiliary Cancers: An Overview of Systematic Reviews. *Cancers* 2023 15:3 Article Number 766.
- [62] Rasmussen M, Durhuus JA, Nilbert M i wsp. Response to Immune Checkpoint Inhibitors Is Affected by Deregulations in the Antigen Presentation Machinery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2023 12:1 Article Number 329.
- [63] Requeijo C, Bracchiglione J, Meza N i wsp. Anticancer Drugs Compared to No Anticancer Drugs in Patients with Advanced Hepatobiliary Cancer: A Mapping Review and Evidence Gap Map. *Clinical Epidemiology* 2023 15 (1069-1085).
- [64] Kuipers H, de Bitter TJJ, de Boer MT i wsp. Gallbladder cancer: Current insights in genetic alterations and their possible therapeutic implications. *Cancers* 2021 13:21 Article Number 5257.
- [65] Zhang Y, Yao Q, Pan Y i wsp. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors versus Anti-PD-1/PD-L1 Combined with Other Therapies for Tumors: A Systematic Review. *Cancers (2023)* 15:3 Article Number: 682.
- Niejasności w sposobie prozentacji wyników dla poszczególnych interwencji, umożliwiające podanie wyników dla interwencji wnioskowanej
- [66] Yan X, Zou H, Lai Y i wsp. Efficacy and Safety of First-Line Targeted Treatment and Immunotherapy for Patients with Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023 15:1 Article Number 39
- Brak wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (w opracowaniu przedstawiono wyniki niezależnie od wskazania)
- [67] Raschi E, Mazarella A, Antonazzo IC i wsp. Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Priorities From Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Target Oncol*. 2019 Apr;14(2):205-221.
- [68] Alakeel AN, Alamri RM, Almutairi A i wsp. Pembrolizumab and the potential risk of cholestasis: A review of pharmacovigilance data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2022)* 31 Supplement 2 (224).
- [69] Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T i wsp. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(3):353-365.

### **Badania pierwotne wykluczone**

Pembrolizumab stosowany w nieodpowiednim skojarzeniu (tzn. nie w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną/skojarzeniu z innym lekiem) lub brak danych czy był stosowany w skojarzeniu

- [70] Liao CX, Deng CS, Liang X i wsp. PD-1 blockade and radiotherapy combination for advanced Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review . *Front Immunol.* 2023 Sep 11;14:1239168.
- [71] Zhang W, Luo C, Zhang ZY i wsp. Conversion therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with lenvatinib and pembrolizumab combined with gemcitabine plus cisplatin: A case report and literature review. *Front Immunol.* 2023 Jan 9;13:1079342.
- [72] Horiguchi S, Kato H, Miyamoto K i wsp. Microsatellite-high intrahepatic cholangiocarcinoma with favorable treatment outcome using pembrolizumab. *Clin J Gastroenterol.* 2025 Apr;18(2):363-368.
- [73] Yang Z, Wu W, Hu Z i wsp. Comparison of lenvatinib plus pembrolizumab versus first-line systemic chemotherapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a real-world retrospective study. *Front Immunol.* 2024 Nov 29;15:1494520.
- [74] Sasaki A, Nakajima S, Motomura Y. Exceptional Response to Pembrolizumab in HER2-Positive Gallbladder Carcinoma with High Tumor Mutational Burden. *J Gastrointest Cancer* 2024 Dec;55(4):1628-1633.
- [75] Monge C, Pehrsson EC, Xie C i wsp. A Phase II Study of Pembrolizumab in Combination with Capecitabine and Oxaliplatin with Molecular Profiling in Patients with Advanced Biliary Tract Carcinoma. *Oncologist.* 2022 Mar 11;27(3):e273-e285.
- [76] Abudalou M, Vega EA, Kondratiev S i wsp. Complete Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in a Patient With Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma With High Tumor Mutational Burden. *Cureus.* 2021 Dec 5;13(12):e20187.
- [77] Naganuma A, Sakuda T, Murakami T i wsp. Microsatellite Instability-high Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis Successfully Treated with Pembrolizumab . *Intern Med.* 2020 Sep 15;59(18):2261-2267.
- [78] Bang YJ, Ueno M, Malka D i wsp. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the KEYNOTE028 (KN028) and KEYNOTE158 (KN158) basket studies. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement 15.
- [79] Alshari OM, Dawaymeh TA, Tashtush NA i wsp. Completely resolved advanced biliary tract cancer after treatment by pembrolizumab: a report of two cases. *OncoTargets and Therapy* 2019 12 (5293-5298).
- [80] Maruki Y, Ikezawa K, Sasaki M i wsp. Clinical characteristics and the course of hepatobiliary and pancreatic malignant tumors with high microsatellite instability after pembrolizumab administration: A multicenter observational study. *Journal of Clinical Oncology* 2024 42:3 Supplement.
- [81] Jang YJ, Kim EJ, Kim HD i wsp. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors in Unresectable or Metastatic Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. *Liver Cancer* 2023 12 Supplement 1 (S94-).
- [82] Ikeda Y, Ono M, Ohmori G i wsp. Successful pembrolizumab treatment of microsatellite instability-high intrahepatic cholangiocarcinoma: A case report. *Clinical Case Reports* 2021 9:4 (2259-2263).
- [83] Lee KK, Bain T, Flapan A. Cardiogenic shock secondary to immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2024 Sep;54(3):225-230.
- [84] Zhang J, Zhang S, Xu S i wsp. Pulmonary Arterial Hypertension Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Combined Therapy in a Patient with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Case Report. *Iran J Immunol.* 2023;20(2):240-246.
- [85] Zhang Z, Wang G, Du L i wsp. Case Report: Persistent response to combination therapy of pemigatinib, chemotherapy, and immune checkpoint inhibitor in a patient with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1124482.
- [86] Kai Y, Ikezawa K, Takada R i wsp. Success rate of microsatellite instability examination and complete response with pembrolizumab in biliary tract cancer. *JGH Open.* 2021; 5(6):712-716).
- [87] Kang J, Yoo C, Jeong J.H i wsp. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced biliary tract cancer (BTC): A prospective cohort study. *Journal of Clinical Oncology* (2019) 37 Supplement 15.
- Nieodpowiednia populacja/linia leczenia
- [88] Kim R, Park JK, Kwon M i wsp. Comprehensive molecular characterization to predict immunotherapy response in advanced biliary tract cancer: a phase II trial of pembrolizumab . *Oncol Res.* 2024 Dec 20;33(1):57-65.
- [89] Marabelle A, Fakih M, Lopez J i wsp. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-1365.

- [90] Chuang CH, Hsu C. Durable response of immune checkpoint inhibitor after failure of gemcitabine-based chemotherapy for a patient with metastatic biliary tract cancer. *Journal of Cancer Research and Practice*. 2021; 8(4):152-158.
- [91] Shimizu T, Naganuma A, Matsui A i wsp. A retrospective analysis of pembrolizumab in patients with high microsatellite instability cholangiocarcinoma. *Annals of Oncology* (2022) 33 Supplement 6 (S518).
- [92] Smith-Cohn MA, Gill D, Voorhies BN i wsp. Case report: pembrolizumab-induced Type 1 diabetes in a patient with metastatic cholangiocarcinoma. *Immunotherapy*. 2017;9(10):797-804.
- Brak wyodrębnienia wyników dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu
- [93] Zhang Y, Gou M. Combined Chemotherapy-Immunotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer (BTC): A Clinical, Genomic, and Biomarker Analysis. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2025 56:1 Article Number 90
- [94] Kim RD, Lewis C, Bubie A i wsp. Real-world survival differences in advanced biliary tract cancer patients with ctDNA detected IDH1 mutations and FGFR2 fusions receiving first-line gemcitabinecisplatin with and without immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2025 43 Supplement 4.
- [95] Gou M, Zhang Y, Liu T i wsp. PD-1 Inhibitors Could Improve the Efficacy of Chemotherapy as First-Line Treatment in Biliary Tract Cancers: A Propensity Score Matching Based Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 648068.
- [96] Sun D, Ma J, Wang J i wsp. A real-world study of the efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 therapy combined with chemotherapy or targeted therapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2020 11:6 (1421-1430).
- [97] Bang YH, Bang K, Shin JH i wsp. Spatial analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in tumor microenvironment as biomarker for immune checkpoint inhibition in biliary tract cancer. *Cancer research*, **2023**, 83(7).
- [98] Huang JX, Liu B, Li Y i wsp. Comparison analysis of PD-1/PD-L1 inhibitors plus lenvatinib or gemcitabine/cisplatin as first-line treatment for patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Frontiers in Oncology* 2023 13 Article Number 1204486
- [99] Kim RD, Lewis C, Bubie A i wsp. .Real-world survival differences in advanced biliary tract cancer patients with ctDNA detected IDH1 mutations and FGFR2 fusions receiving first-line gemcitabinecisplatin with and without immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2025 43 Supplement 4
- [100] Frey C, Etmann M. Adverse Events of PD-1, PD-L1, CTLA-4, and LAG-3 Immune Checkpoint Inhibitors: An Analysis of the FDA Adverse Events Database. *Antibodies* (2024) 13:3 Article Number: 59.
- [101] Guo Q, Lu W, Wang T i wsp. Biliary toxicity of immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study through FDA adverse event reporting system database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2021) 30:SUPPL 1 (157).
- [102] Yamazaki S, Kubota K, Shimizu A i wsp. Intrahepatic Cholangiocarcinoma with High Microsatellite Instability and Tumor Mutation Burden That Responded Significantly to Pembrolizumab but Perforated within a Short Period. *Intern Med*. 2024;63(8):1105-1112.
- [103] Toshida K, Itoh S, Yoshizumi T i wsp. Efficacy of pembrolizumab in microsatellite instability-high locally advanced cholangiocarcinoma: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14(5):1459-1463.
- [104] Eguchi S, Shinkawa H, Sato Y i wsp. Durable response after discontinuation of pembrolizumab therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14(3):858-865.
- [105] Nakamura M, Ueno M, Hayami S i wsp. Effective Response of Intrahepatic Cholangiocarcinoma to Pembrolizumab: A Case Report. *Anticancer Res*. 2020;40(7):4123-4129.
- [106] Yue Hu, Xiong-Ying Jiang, Xi Cai i wsp. Efficacy and safety of arterial FOLFOX chemotherapy plus anti-PD-(L)1 immunotherapy as a first-line treatment for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score matching analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2025;16(1):209-225.
- [107] Czink E, Kloor M, Goepfert B i wsp. Successful immune checkpoint blockade in a patient with advanced stage microsatellite-unstable biliary tract cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017;3(5):a001974.
- [108] Wang F, Jiang C, He W i wsp. Assessing the Prognostic Value of 13 Inflammation-Based Scores in Patients with Unresectable or Advanced Biliary Tract Carcinoma After Immunotherapy. *ImmunoTargets and Therapy* (2024) 13 (541-557).
- Badanie w toku, nieodpowiedni moment zastosowania leczenia i popukacja – przedoperacyjnie, u pacjentów, u których jest możliwa resekcja

[109] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06001658>

Badanie w populacji ogólnej pacjentów z różnymi nowotworami leczonych pembrolizumabem, wyodrębnienie wyniku w subpopulacji z rakiem dróg żółciowych ale brak danych czy pembrolizumab stosowano z gemcytabiną i cisplatyną

[110] Aoki D, Yamauchi M, Izawa M i wsp. Effectiveness and safety of pembrolizumab for the treatment of Japanese patients with microsatellite instability-high tumors excluding colorectal cancer: a post-marketing surveillance . Jpn J Clin Oncol. 2025 May 18;hyaf064. doi: 10.1093/jjco/hyaf064.

Nieodpowiednia populacja – linia leczenia

[111] Inokawa Y, Mizuno H, Yamada M i wsp. Pathological Complete Response after Pembrolizumab Treatment for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma with High Microsatellite Instability: A Case Report . Surg Case Rep . 2025;11(1):25-0025.

### **Publikacje wykorzystane w części opisowej**

[112] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (czerwiec 2025).

[113] Collaboration Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. 2011.03. wersja 5.1.0.

[114] 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://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-splniac-analzy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objęciu-refundacja-i-ustalenie.html](https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-splniac-analzy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objęciu-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objęciu-refundacja-i-ustalenie.html) (kwiecień 2025)

[115] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.

[116] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Keytruda® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.

[117] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (czerwiec 2025).

[118] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 ;358: j4008.

[119] Proponowany zmodyfikowany Program lekowy 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)”.

[120] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (październik 2025).

[121] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology, 1997 ; 50(6): 683–691.

[122] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

[123] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. British Medical Journal, 2003; 326(7387): 472.

- [124] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [125] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [126] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [127] Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020. Warszawa 2023 <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/raport.pdf>
- [128] Banales JM, Marin JG, Lamarca A i wsp. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020. 17(9): p. 557-588.10.1038/s41575-020-0310-z
- [129] de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF i wsp. Biliary tract cancers. *N Engl J Med*, 1999. 341(18): 1368-78.
- [130] Lamarca A, Edeline J, Goyal L. How I treat biliary tract cancer. *ESMO Open*, 2022. 7(1): p. 100378.
- [131] ChPL Imfinzi [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf)
- [132] <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>
- [133] Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G i wsp. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*, 2019. 71(1): 104-114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910538.10.1016/j.jhep.2019.03.013>
- [134] Tawarungruang C, Khuntikeo N, Chamadol N i wsp. Survival after surgery among patients with cholangiocarcinoma in Northeast Thailand according to anatomical and morphological classification. *BMC Cancer*, 2021. 21(1): 497.
- [135] Vogel A & Ducreux M on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2025 Jan; 10(1):104003. <https://www.esmooopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029%2824%2901773-3>
- [136] Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R i wsp. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 Mar 3;23(5):988–1000. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8058005/>
- [137] Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y i wsp. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut* 2024;73:16–46. <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/73/1/16.full.pdf>
- [138] Cancer Care Alberta. Cholangiocarcinoma And Gallbladder Cancer Effective Date, 2023, Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>
- [139] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *ournal of Hepatology*, July 2023, 79: 181–208. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00185-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00185-X/fulltext)
- [140] National Cancer Institute Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version [https://www.cancer.gov/types/liver/hp/bile-duct-treatment-pdq#\\_501](https://www.cancer.gov/types/liver/hp/bile-duct-treatment-pdq#_501)
- [141] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers. Version 1.2025 — March 20, 2025
- [142] Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie Nowotworów układu pokarmowego [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) . (czerwiec 2025)
- [143] Phillippo D, Ades T, Dias S i wsp. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). NICE Decision Support 2016. Unit. [https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population\\_adjustment\\_TSD\\_FINAL.pdf](https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf)
- [144] AWA dla durwalumabu w raku dróg żółciowych [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/091/AWA/91\\_AWA\\_OT.423.1.35.2023%20Imfinzi\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/091/AWA/91_AWA_OT.423.1.35.2023%20Imfinzi_BIP_REOPTR.pdf)
- [145] KRN. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2022 ROKU. Warszawa 2024. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-02/Nowotwory\\_2022.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-02/Nowotwory_2022.pdf)

- [146] GLOBOCAN: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/12-gallbladder-fact-sheet.pdf>  
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
- [147] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J i wsp. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023, Volume 34, Issue 2, 127-140  
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904699-3>
- [148] Kawalec P, Śladowska K. Porównania bezpośrednie i pośrednie w ramach oceny klinicznej. p. 23-30. [w] *Farmakoekonomika: wybrane aspekty*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2021. Red. P. Kawalec.
- [149] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Walch A (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions version 6.5*. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current> oraz <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- [150] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ i wsp. RoB2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019, 366.

## 14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla pembrolizumabu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na październik 2025) [120].	39
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii, w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	43
Tabela 3. Podsumowanie metodyki badania KEYNOTE-966 [1]-[17].	48
Tabela 4. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite – finalna analiza oraz dodatkowa analiza [1], [6], [8], [9], [14].	50
Tabela 5. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite – analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i związane z przebiegiem choroby [1].	53
Tabela 6. Kolejne terapie przeciwnowotworowe stosowane przez pacjentów po progresji choroby w trakcie stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [1].	56
Tabela 7. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w centralnej, zamaskowanej, niezależnej ocenie [1], [6], [14], [35].	57
Tabela 8. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – odpowiedź na leczenie [1], [6], [8], [14].	58
Tabela 9. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – punkty końcowe związane z jakością życia w 18 tygodniu od randomizacji [1], [2].	63
Tabela 10. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych - czas do pogorszenia jakości życia w poszczególnych domenach [2], [13].	65
Tabela 11. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacji pochodzenia chińskiego [7], [16].	66
Tabela 12. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacji wyodrębnionych ze względu na status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) [12].	67
Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – ogólny profil bezpieczeństwa [1], [6], [8], [9], [14].	68

Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – poszczególne zdarzenia niepożądane, z podziałem na stopnie nasilenia [1].	70
Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – działania niepożądane [1].	73
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym [1], [9].	74
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacji pochodzenia chińskiego [7], [16].	75
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) [12].	77

Tabela 26. Podsumowanie kluczowych informacji o metodach przeprowadzenia przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem durwalumabu + gemcytabina+cisplatyna w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	88
Tabela 27. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej z przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem durwalumabu + gemcytabina+cisplatyna w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	89

Tabela 29. Podsumowanie kluczowych informacji o metodach przeprowadzenia przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem gemcytabiny+cisplatyny w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	97
--	----

Tabela 30. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej z przeglądów systematycznych uwzględniających porównanie pośrednie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna względem gemcytabiny+cisplatyny w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. .... 98



Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. .... 132

Tabela 33. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*, dla zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2025 roku).. 133

Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2025 roku). .... 134

Tabela 35. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty..... 139

Tabela 36. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych. .... 140

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17] na podstawie danych z referencji [1]. .... 148

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT03260712 [18]-[20]. .... 149

Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z badania Robinson i wsp. 2024 [21]. .... 150

Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Sasaki i wsp. 2025 [22]. .... 151

Tabela 41. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. .... 152

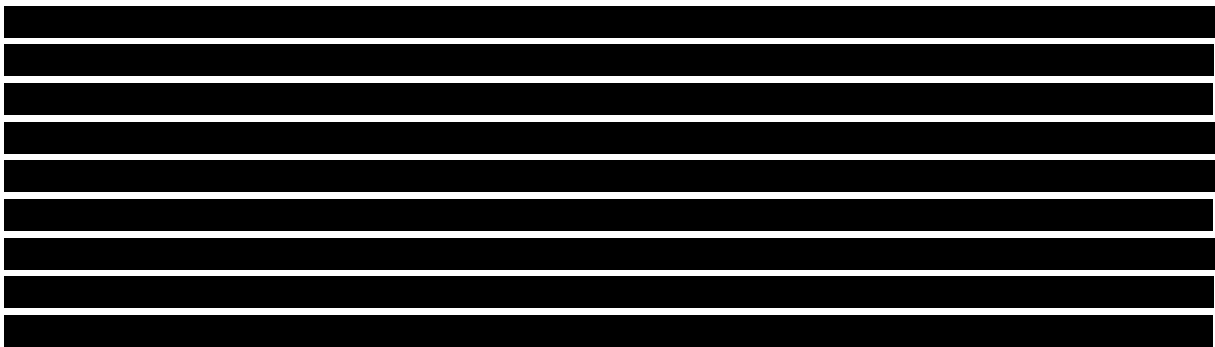
Tabela 42. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego lub nawrotowego/przerzutowego raka dróg żółciowych [18], [20]. .... 152

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego lub nawrotowego/przerzutowego raka dróg żółciowych [18], [20]. .... 154

Tabela 44. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych [22]. .... 159

Tabela 45. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych [22]. .... 160

Tabela 46. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania pembrolizumabu stosowanego w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. .... 161



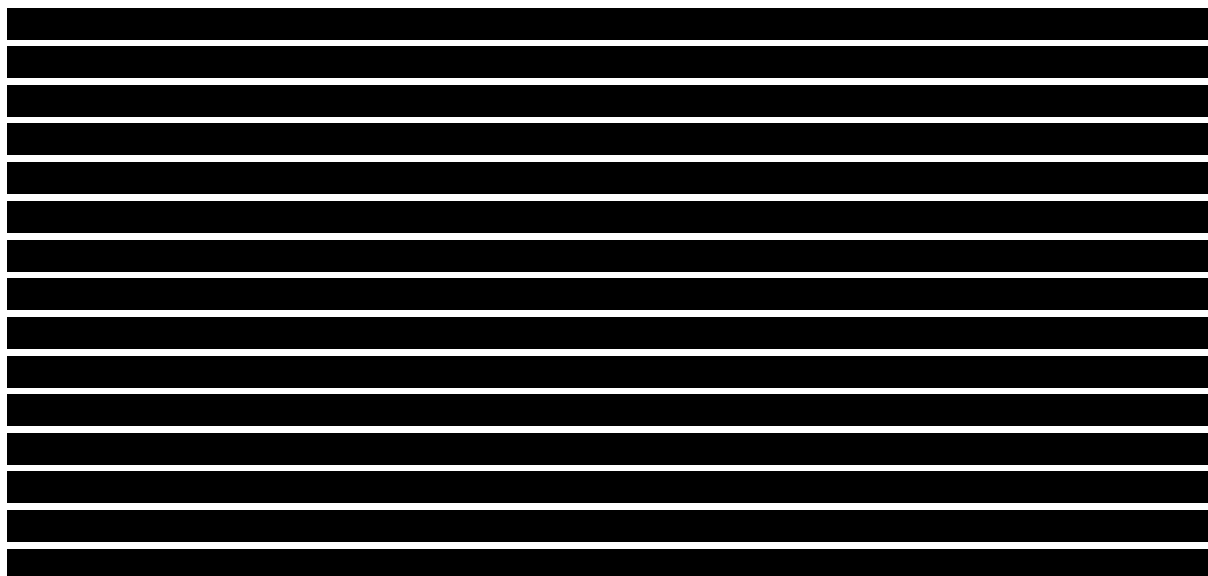


Tabela 55. Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite [27]. .....	174
Tabela 56. Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu [27]. .....	175
Tabela 57. Pierwotne dane i zrekonstruowane dane na poziomie pacjenta dla pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [28]. .....	177
Tabela 58. Porównanie pośrednie skuteczności pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [28]. .....	178
Tabela 59. Porównanie skuteczności pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, oraz porównanie obu ww. opcji względem gemcytabiny i cisplatyny w zakresie przeżycia całkowitego [29]. .....	179
Tabela 60. Porównanie skuteczności pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, oraz porównanie obu ww. opcji względem gemcytabiny i cisplatyny w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [29]. .....	180
Tabela 61. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, względem gemcytabiny i cisplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – ogólny efekt terapii [30]. .....	181
Tabela 62. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, względem gemcytabiny i cisplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu [30]. .....	181
Tabela 63. Pembrolizumab i durwalumab, stosowane w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, względem gemcytabiny i cisplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – odpowiedź na leczenie [30].	182
Tabela 64. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite [31]. .....	183
Tabela 65. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu [31]. .....	184

Tabela 66. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej, z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej [32].	185
Tabela 67. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – ogólny profil bezpieczeństwa (model efektów stałych, chyba, że zaznaczono inaczej) [32].	188
Tabela 68. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej, z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite [33].	190
<b>[REDACTED]</b>	
Tabela 70. Charakterystyka kluczowego badania TOPAZ-1 dotyczącego zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.	195
Tabela 71. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem <sup>†</sup> [35].	200
Tabela 72. Wyciągi z zaleceń PRAC dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Keytruda®.	221
Tabela 73. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 10 czerwca 2025 roku [42].	224
Tabela 74. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na czerwiec 2025) [42].	224
Tabela 75. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.	226
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania KEYNOTE-966 [1]-[17] zgodnie z RoB.	230
Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania KEYNOTE-966 [1]-[17] zgodnie z RoB2.	230
Tabela 78. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	235
Tabela 79. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	236
Tabela 80. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	239
Tabela 81. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	241
Tabela 82. Narzędzie do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego - RoB2.	242
Tabela 83. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) [113].	245
Tabela 84. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [117].	246
Tabela 85. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[118].	246
Tabela 86. Formularz ekstrakcji danych z badań.	248

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. .... 137

## Spis rysunków

Rysunek 1. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego [1]. .... 52

Rysunek 2. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg

żółciowych – przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i kliniczne [1].....	53
Rysunek 3. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [1].....	58
Rysunek 4. Sieć dla porównania OS i PFS (wariant podstawowy).....	162
Rysunek 5. Sieć dla porównania OS - panel A i PFS – panel B (analiza wrażliwości - wariant 1). ....	168
Rysunek 6. Rysunek 7. Sieć dla porównania OS - panel A i PFS – panel B (analiza wrażliwości - wariant 2).....	171

## 15. ANEKS

### 15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (gruczolakorakiem) dróg żółciowych.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [112] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [114]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w 12 czerwca 2025 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

#### 15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia

opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (produkt leczniczy Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (gruczolakorakiem) dróg żółciowych.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe, wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do: wieku pacjentów, typu histologicznego, stopnia zaawansowania, komparatora, jednocześnie stosowanych chemioterapii czy limitów związanych z rodzajem punktów końcowych – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

**Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>((biliary OR biliary tract OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall OR cholangiocellular) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR adenocarcinoma)) OR Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinomas OR BTC OR GBC OR CCA</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana - pembrolizumab</b>	<i>Pembrolizumab OR Keytruda OR SCH-900475 OR MK-3475 OR lambrolizumab OR bcd201 OR sch900475 OR xtrudane OR pbp2102</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator (durwalumab + gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + cisplatyna)</b>	<i>Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, bez zawężenia do słów kluczowych dla komparatora</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
<b>AND</b>	
<b>Metodyka - opracowania (badania) wtórne</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Systematic review, meta-analysis, review Baza Embase: Humans Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
<b>Metodyka - badania pierwotne</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports, Observational Study, Clinical Study; Baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
<b>AND</b>	

Słowa kluczowe	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 33. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2025 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3§</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>biliary OR biliary tract OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall OR cholangiocellular<sup>1,3</sup></i>  <i>biliary OR 'biliary tract'/exp OR 'biliary tract' OR (biliary AND ('tract'/exp OR tract)) OR 'bile'/exp OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR 'gallbladder'/exp OR gallbladder OR 'gall'/exp OR gall OR cholangiocellular<sup>2</sup></i>	333 949	1 208 107	19 821
#2	<i>cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR adenocarcinoma<sup>1,3</sup></i>  <i>'cancer'/exp OR cancer OR 'cancers'/exp OR cancers OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma OR carcinomas OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms OR 'adenocarcinoma'/exp OR adenocarcinoma<sup>2</sup></i>	5 487 157	8 161 490	275 269
#3	<b>#1 AND #2</b>	100 122	340 889	5 767
#4	<i>Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinomas BTC OR GBC OR CCA<sup>1,3</sup></i>  <i>'cholangiocarcinoma'/exp OR cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinomas OR btc OR gbc OR cca<sup>2</sup></i>	40 509	85 662	5 655
#5	<b>#3 OR #4</b>	<b>119 660</b>	<b>373 775</b>	<b>10 401</b>
<b>Interwencja wnioskowana – pembrolizumab</b>				
#6	<i>Pembrolizumab OR Keytruda<sup>1,3</sup></i>  <i>'pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab OR 'keytruda'/exp OR Keytruda<sup>2</sup></i>	12 159	54 004	4 009
#7	<i>SCH-900475 OR MK-3475 OR lambrolizumab OR bcd201 OR sch900475 OR xtrudane OR pbp2102<sup>1,2,3</sup></i>	12 155	52 144	480
#8	<b>#6 OR #7</b>	<b>12 180</b>	<b>54 020</b>	<b>4 026</b>
<b>Szerokie wyszukiwanie – opracowania wtórne</b>				
#9	<b>#5 AND #8</b>	238	2 177	77
#10	<b>#9*</b>	37	59	4
#11	<b>#10^</b>	36	59	-
<b>Szerokie wyszukiwanie – badania pierwotne</b>				
#12	<b>#5 AND #8</b>	238	2 177	77
#13	<b>#12**</b>	72	1 111	67
#14	<b>#13^</b>	67	1 098	-

\*Zastosowane filtry dla opracowań wtórnych: Baza PubMed: Humans, Systematic review, meta-analysis, review; Baza Embase: Humans Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews and protocols;

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



\*\* Zastosowane filtry dla badań pierwotnych: Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports, Observational Study, Clinical Study; Baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.

^ publikacje w językach: English, Polish.

\$ all text

Przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dla pembrolizumabu, bez zawężenia dla słów kluczowych dotyczących komparatora; takie wyszukiwanie pozwala zidentyfikować wszystkie badania, w tym obserwacyjne, dla analizowanej interwencji. Dzięki temu zidentyfikowano między innymi randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17], uwzględniające porównania pembrolizumabu stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo wraz z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Nie odnaleziono natomiast badań zawierających porównania z głównym komparatorem, tj. durwalumabem stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Zidentyfikowano natomiast aktualne przeglądy systematyczne z porównaniami pośrednimi uwzględniające takie porównanie [24], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29] oraz opracowanie [29]

#### 15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

**Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2025 roku).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>pembrolizumab</i>	5
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <a href="https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/">https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/</a>	#1	<i>pembrolizumab</i>	21
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>pembrolizumab</i>	30
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>pembrolizumab AND biliary</i>	21

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

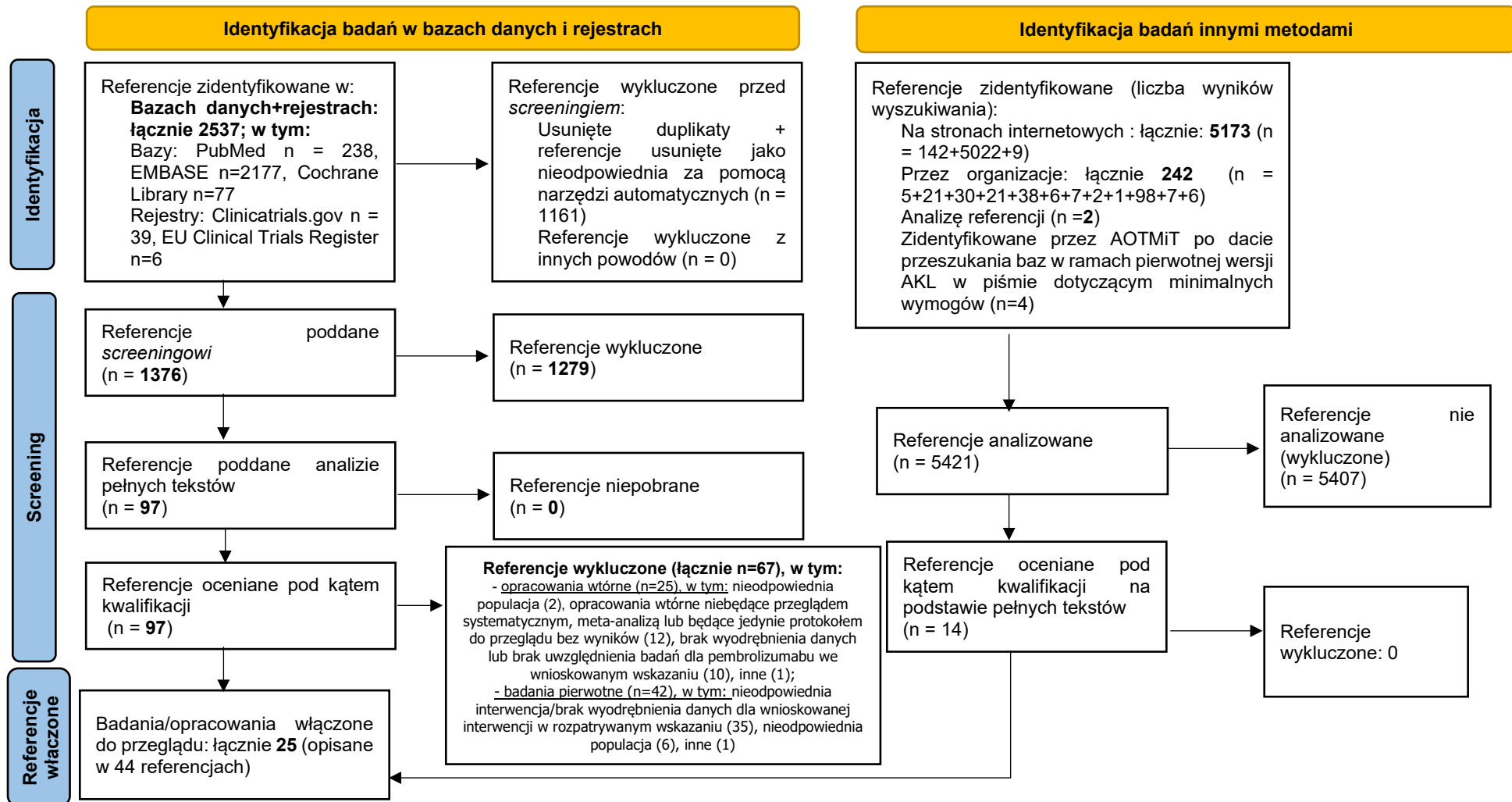


Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Health Canada (HC)	#1	<i>pembrolizumab</i>	<b>38</b>
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>pembrolizumab</i>	<b>0</b>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>pembrolizumab UND biliary</i>	<b>6</b>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>pembrolizumab AND biliary</i>	<b>7</b>
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>pembrolizumab</i>	<b>2</b>
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>pembrolizumab</i>	<b>1</b>
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>pembrolizumab</i>	<b>0</b>
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>pembrolizumab</i>	<b>98</b>
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>pembrolizumab</i>	<b>7</b>
	#2	<i>Keytruda</i>	<b>6</b>
<b>Badania pierwotne</b>			
Trip Database	#1	<i>pembrolizumab AND biliary tract cancer</i>	<b>142</b>
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>pembrolizumab AND biliary tract cancer</i>	<b>39</b>
EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	#1	<i>pembrolizumab AND biliary tract cancer</i>	<b>6</b>
American Society of Clinical Oncology (ASCO; <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a> )	#1	<i>pembrolizumab [filters: journal article, abstracts]</i>	<b>5 022</b>
European Society for Medical Oncology (ESMO; <a href="https://www.esmo.org/">https://www.esmo.org/</a> )	#1	<i>pembrolizumab AND biliary</i>	<b>9</b>

W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych zidentyfikowano referencje kwalifikujące się do włączenia do analizy klinicznej.

### 15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej pembrolizumabu (stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną) w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).



Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 badanie randomizowane III fazy, o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17] dotyczące porównania pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych;
- jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe badanie II fazy NCT03260712 [18]-[20] oceniające zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych;
- opis pojedynczego przypadku pacjenta z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych - Robinson i wsp. 2024 [21];
- jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne badanie Sasaki i wsp. 2025 [22];
- 1 porównanie pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (na podstawie badania TOPAZ-1 [25]-[26]) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym (nieoperacyjnym) i/lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [redacted]
- 9 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 8 z meta-analizą: [redacted] [24], Li i wsp. 2025 [27], Wang i wsp. 2024 [28], Xu i wsp. 2025 [29], Vitale i wsp. 2024 [30], Mauro i wsp. 2024 [31], Wang i wsp. 2025 [32], Whaley i wsp. 2025 [33];
  - 1 bez meta-analzy: Heumann i wsp. 2024 [34];
- 8 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda® (pembrolizumab) [35], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego Keytruda® [36], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [37], wyciągi z zaleceń Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dotyczące sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem [38]-[40], ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) opublikowaną przez amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków (FDA) [41], raporty o zdarzeniach/działaniach niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu zgłoszone do Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [42];
- 2 badania nieopublikowane: NCT06282575 [43] oraz NCT06988592 [44].

## 15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 35. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
<b>Wykluczone opracowania wtórne</b>	
Nieodpowiednia populacja	[45]-[46]
Opracowania wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą lub będące jedynie protokołem do przeglądu bez wyników	[47]-[58]
Brak uwzględniania badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu	[59]-[65]
Niejasności w sposobie prezentacji wyników dla poszczególnych interwencji, uniemożliwiające podanie wyników dla interwencji wnioskowanej	[66]
Brak wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (w opracowaniu przedstawiono wyniki niezależnie od wskazania)	[67]-[69]
<b>Wykluczone badania pierwotne</b>	
Pembrolizumab stosowany w nieodpowiednim skojarzeniu (tzn. nie w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną/skojarzeniu z innym lekiem) lub brak danych czy był stosowany w skojarzeniu	[70]-[87], [110]
Nieodpowiednia populacja/linia leczenia	[88]-[92], [111]
Brak wyodrębnienia wyników dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu	[93]-[108]
Badanie w toku, nieodpowiedni moment zastosowania leczenia i populacja – przedoperacyjnie, u pacjentów, u których jest możliwa resekcja	[109]

## 15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) oraz komparatorów została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [116].

## 15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 36. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>					
<b>Badanie o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17]</b>	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (łącznie 175 ośrodków w Azji-Pacyfiku, Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badania opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badań:</u> W okresie od 4 października 2019 r. do 8 czerwca 2021 r. przebadano 1564</p>	<p>Pacjenci dorośli z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, N=1069.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pembrolizumab+gemcytabina +cisplatina, N= 533; <u>Grupa kontrolna:</u> placebo+gemcytabina +cisplatina, N=536.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pembrolizumab 200 mg lub placebo w roztworze soli fizjologicznej podawano dożylnie raz na 3 tygodnie. Gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatinę 25 mg/m<sup>2</sup> podawano dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Całe leczenie kontynuowano do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody lub z innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze.</p>	<p>W momencie finalnej analizy danych 15 grudnia 2022:</p> <p>W grupie badanej: - 4/533 pacjentów nie otrzymało <math>\geq 1</math> dawki żadnego z przydzielonych leków (w tym 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu błędnej randomizacji); - 529/533 pacjentów otrzymało <math>\geq 1</math> dawkę jakiegokolwiek z przypisanych interwencji; 489 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym: 67 z powodu zdarzeń niepożądanych, 35 z powodu klinicznej progresji choroby, 3 przyjęło terapię przeciwnowotworową nieprzewidzianą w badaniu, 32 po decyzji lekarza, 324 z powodu progresji choroby, 28 wycofało zgodę na udział w badaniu; - 27 pacjentów nadal stosowało co najmniej jeden z przypisanych leków.</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> - przeżycie całkowite (definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny).</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, w zależności, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze; - ocena odpowiedni na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, przeprowadzona centralnie, przez zamaskowany komitet, w tym: obiektywna odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie; obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (w tym mieszanym rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem dróg żółciowych - cholangiocarcinoma), rakiem pęcherzyka żółciowego lub rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; - choroba mierzalna według Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) w wersji 1.1; - stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1; - dostarczenie tkanki guza do oceny biomarkerów; - odpowiednia funkcja narządów; - oczekiwana długość życia ponad 3 miesiące; - jedyną poprzednią dozwoloną terapią systemową była terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa ukończona co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej; - kwalifikowały się osoby z występującą w przeszłości lub trwającą infekcją wirusem zapalenia wątroby typu C; - osoby z kontrolowanym zapaleniem wątroby typu B kwalifikowały się do badania, w tym osoby, u których stwierdzono obecność HBsAg lub wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B, pod warunkiem, że rozpoczęły terapię przeciwwirusową przynajmniej 4 tygodnie przed</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>pacjentów pod kątem kwalifikowalności; finalna analiza danych 15 grudnia 2022 roku.</p> <p>Sponsor: Merck Sharp &amp; Dohme, a subsidiary of Merck &amp; Co, Rahway, NJ, USA (MSD).</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego RoB 2: niskie.</p>	<p>Pembrolizumab i placebo były ograniczone do 35 cykli, a cisplatina była ograniczona do ośmiu cykli; nie było limitu liczby cykli gemcytabiny. Uczestnicy, którzy przegrali gemcytabiną, cisplatiną lub oba leki z powodu niedopuszczalnej toksyczności, mogli kontynuować stosowanie pembrolizumabu lub placebo i odwrotnie. Uczestnicy, którzy przegrali wszystkie leki w badaniu, byli obserwowani w trakcie badania, chyba, że wycofali zgodę. Zmian a terapii (cross-over) nie była dozwolona.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji w analizie końcowej, zdefiniowana jako czas od losowego przydziału do 15 grudnia 2022 r., daty odcięcia zbierania danych, wyniosła 25,6 miesiąca (IQR 21,7–30,4).</p>	<p>W grupie kontrolnej: - 2/536 pacjentów nie otrzymało <math>\geq 1</math> dawki żadnego z przydzielonych leków (z powodu wycofania zgody na udział w badaniu); - 534/536 pacjentów otrzymało <math>\geq 1</math> dawkę jakiegokolwiek z przypisanych interwencji; 504 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym: 61 z powodu zdarzeń niepożądanych, 43 z powodu klinicznej progresji choroby, 6 przyjęło terapię przeciwnowotworową nieprzewidzianą w badaniu, 16 po decyzji lekarza, 354 z powodu progresji choroby, 24 wycofało zgodę na udział w badaniu; - 23 pacjentów nadal stosowało co najmniej jeden z przypisanych leków.</p>	<p>odsetek pacjentów z najlepszą ogólną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzona z zastosowaniem kwestionariusza Treatment of Cancer 30Item Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQC30), EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D-5L; - ocena wskaźników przeżycia w subpopulacjach zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych I klinicznych; - profil bezpieczeństwa.</p> <p>Skuteczność oceniano w populacji ITT (tj. wszyscy uczestnicy losowo przydzieleni do grupy leczonej); w analizach czasu trwania odpowiedzi uwzględniono tylko tych uczestników, którzy uzyskali najlepszą ogólną odpowiedź, czyli odpowiedź całkowitą lub częściową. Bezpieczeństwo i</p>	<p>rozpoczęciem terapii w badaniu, a ich miano wirusa wynosiło mniej niż 100 IU/ml; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rakiem brodawki lub aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia systemowego w ciągu poprzednich 2 lat;</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię lekiem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub lekiem skierowanym na inny stymulujący lub współłhamujący receptor komórek;</li> <li>- pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię przeciwnowotworową (np. TACE, operację paliatywną) z powodu zaawansowanego nieoperacyjnego raka dróg żółciowych (wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych lub raka pęcherzyka żółciowego), w tym leki eksperymentalne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;</li> <li>- pacjentki w ciąży, karmienia piersią lub spodziewające się dziecka lub pacjenci, którzy planują zostanie ojcem w przewidywanym okresie trwania badania.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia znajdują się w protokole badania.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				ekspozycje na leczenie oceniano w populacji as-treat (tj. wszyscy losowo przydzieleni uczestnicy, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek dowolnego badanego leczenia).	
<b>Pozostałe badania</b>					
<b>Badanie NCT03260712 [18]-[20]</b>	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe (7 ośrodków w Niemczech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), typu IID<sup>^</sup></p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od stycznia 2020 roku do sierpnia 2023 roku.</p> <p>Sponsor: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci dorośli z nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych, N=50.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pembrolizumab+gemcytabina +cisplatina, N= 50.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pembrolizumab 200 mg raz na 3 tygodnie. Gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatinę 25 mg/m<sup>2</sup> podawano dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Leczenie kontynuowano do dwóch lat od momentu rekrutacji do progresji choroby lub przerwania udziału w badaniu.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Badanie zakończono 31 sierpnia 2023 roku, analizę danych przeprowadzono w marcu 2024 roku.</p>	<p>Spośród 50 pacjentów, 3 ukończyło badanie, a 47 przerwało udział w badaniu z następujących przyczyn, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 3 przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych niezakończonych zgonem;</li> <li>- 2 zmarło z innych powodów niż choroba nowotworowa i toksyczność;</li> <li>- 1 z powodu innego nowotworu złośliwego;</li> <li>- 3 z powodu decyzji badacza;</li> <li>- 32 z powodu progresji choroby/zgonu;</li> <li>- 4 z powodu pogorszenia stanu zdrowia/klinicznej progresji choroby.</li> </ul>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) po 6 miesiącach, oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, oszacowane metodą Kaplana-Meiera.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i iRECIST);</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas trwania stabilizacji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i iRECIST);</li> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach, oceniane zgodnie z kryteriami iRECIST;</li> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (zgodnie z</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- histopatologiczne/cytologiczne rozpoznanie nieoperacyjnego lub nawrotowego/przerzutowego raka dróg żółciowych (wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowych) lub pęcherzyka żółciowego;</li> <li>- dostępność archiwalnej tkanki guza zatopionej i utrwalonej w formalinie do biobankowania;</li> <li>- mierzalna choroba za pomocą TK/MRI (RECIST 1.1) w ciągu 28 dni od włączenia;</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1;</li> <li>- wiek <math>\geq</math> 18 lat z szacowaną długością życia <math>&gt;</math>3 miesiące;</li> <li>- odpowiednia funkcja układu hematologicznego: badania przesiewowe należy wykonać w ciągu 14 dni (<math>\pm</math> 3 dni) przed włączeniem: Hemoglobina <math>\geq</math> 10 g/dl* (dopuszcza się wcześniejsze transfuzje u pacjentów z niskim poziomem hemoglobiny) <ul style="list-style-type: none"> <li>- białe krwinki (WBC) <math>\geq</math> 3,0 x 10<sup>9</sup>/l;</li> <li>- bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <math>\geq</math> 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi <math>\geq</math> 100 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>- prawidłowa funkcja wątroby: badania przesiewowe należy wykonać w ciągu 14 dni (<math>\pm</math> 3 dni) przed przystąpieniem do badania: Całkowita bilirubina <math>\leq</math> 1,5 x górna granica normy (ULN) aminotransferaza alaninowa i/lub aminotransferaza asparaginianowa i fosfataza alkaliczna <math>\leq</math> 5 x ULN;</li> </ul> </li> <li>- prawidłowa funkcja nerek: badania przesiewowe należy wykonać w ciągu 14 dni (<math>\pm</math> 3 dni) przed</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				kryteriami RECIST 1.1 i iRECIST); - przeżycie całkowite (OS); - profil bezpieczeństwa i toksyczność terapii (zgodnie z Common Toxicity Criteria CTCAE 5.0).	przystąpieniem do badania: kreatynina w surowicy < 1,5 x ULN i obliczony GFR ≥ 45 ml/min (zgodnie ze wzorem Cockcrofta-Gaulta). Jeśli obliczony GFR jest niższy niż 45 ml/min, wymagane jest potwierdzenie izotopowego EDTA prawidłowej funkcji nerek. Jeśli metody izotopowego EDTA nie są dostępne, można użyć 24-godzinnego klirensu kreatyniny w moczu; - odpowiednia krzepliwość: badania przesiewowe należy wykonać w ciągu 14 dni (± 3 dni) przed włączeniem do badania: Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas protrombinowy (PT): ≤ 1,5xULN, chyba że pacjent otrzymuje leczenie przeciwzakrzepowe, o ile PT lub czas częściowej tromboplastyny (PTT) mieści się w zakresie terapeutycznym zamierzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych; - odpowiedni drenaż dróg żółciowych z poziomami białka C-reaktywnego w zakresie prawidłowym: badania przesiewowe należy wykonać w ciągu 14 dni (± 3 dni) przed włączeniem do badania; - pacjent nie uczestniczy obecnie w badaniu i nie otrzymuje terapii badanej lub nie uczestniczył w badaniu badanego środka i nie otrzymywał terapii badanej lub nie używał urządzenia badawczego w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy (lub moczu) w ciągu 72 godzin przed pierwszą dawką badanego leczenia. Pacjentki w wieku rozrodczym/potencjale rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, zgodnie z definicją badacza, w okresie leczenia w ramach badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu w ramach badania. Wysoce skuteczna metoda antykoncepcji jest definiowana jako taka, która skutkuje niskim wskaźnikiem niepowodzeń (tj. poniżej 1% rocznie), gdy jest stosowana

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>konsekwentnie i prawidłowo. Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie piersią przed pierwszą dawką badanego leczenia i do 120 dni po ostatnim badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przed włączeniem pacjenta do badania należy uzyskać pisemną świadomą zgodę zgodnie z ICH/Dobrą Praktyką Kliniczną oraz przepisami krajowymi/lokalnymi.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wodobrzuszem stopnia 2 lub wyższego;</li> <li>- zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh B lub C;</li> <li>- niepełne wyleczenie po poprzedniej operacji lub nierozwiązana niedrożność dróg żółciowych;</li> <li>- aktywna infekcja wymagająca terapii. Leczenie antybiotykami powinno zostać zakończone 5 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>- pacjenci, którzy są kandydatami do operacji radykalnej;</li> <li>- historia (niezakaźnego) zapalenia płuc wymagającego stosowania sterydów lub aktualne zapalenie płuc;</li> <li>- brak historii lub aktualnej śródmiąższowej choroby płuc;</li> <li>- aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych);</li> <li>- terapia zastępcza (np. tyroksyną, insuliną lub fizjologiczną kortykosteroidową terapią zastępczą w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki mózgowej itd.) nie jest uważana za formę leczenia systemowego;</li> <li>- rozpoznanie niedoboru odporności, systemowej terapii sterydowej lub jakiegokolwiek innej formy</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znana historia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), aktywne zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>- pacjenci z nadczynnością tarczycy lub niedoczynnością tarczycy, chyba że są stabilni podczas hormonalnej terapii zastępczej;</li> <li>- historia innego nowotworu złośliwego lub współistniejącego nowotworu złośliwego. Wyjątki obejmują pacjentów, którzy nie chorują od 5 lat lub pacjentów z historią całkowicie wyciętego raka skóry innego niż czerniak lub z powroźeniem leczonego raka in situ;</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymali leczenie żywymi szczepionkami w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Przykłady żywych szczepionek obejmują, ale nie ograniczają się do następujących: odra, świnka, różyczka, ospa wietrzna, półpasiec, żółta febra, grypa sezonowa, grypa H1N1, wścieklizna, szczepionka BCG i dur brzuszny;</li> <li>- wcześniejsze leczenie jakimkolwiek przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA4 lub anti-PD-1, lub PD-L1 lub PD-L2</li> <li>- wcześniejsza chemioterapia systemowa w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa jest dozwolona, jeśli ostatnie leczenie zostało zakończone co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania i nie podano ani gemcytabiny, ani cisplatyny. Również następujące metody leczenia są dozwolone w ramach opisanych zasad (pod warunkiem, że nastąpił pełny powrót do zdrowia): Operacja — pacjenci mogli przejść operację nieoperacyjną (tj. resekcję R2 [z makroskopową chorobą resztkową] lub wyłącznie operację pomostowania aortalno-</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>wieńcowego). Pacjenci, którzy wcześniej przeszli operację radykalną, muszą mieć dowody nieoperacyjnego nawrotu choroby wymagającego chemioterapii systemowej przed włączeniem do badania. Radioterapia — pacjenci mogli otrzymać wcześniej radioterapię (z radiouczulającą chemioterapią w niskich dawkach lub bez niej) w przypadku miejscowej choroby. Jednak przed włączeniem do tego badania muszą istnieć wyraźne dowody postępu choroby. Terapia fotodynamiczna (PDT) wyłącznie w przypadku miejscowej choroby bez dowodów choroby przerzutowej — pacjenci mogli otrzymać wcześniej PDT, pod warunkiem, że pacjent całkowicie wyzdrowiał i minęło co najmniej 28 dni od PDT oraz istnieją wyraźne dowody postępu choroby w miejscu lub chorobie lub w nowym miejscu przerzutowym. PDT w przypadku miejscowej choroby w celu złagodzenia niedrożności dróg żółciowych w przypadku choroby przerzutowej — pacjenci mogli otrzymać wcześniej PDT, pod warunkiem, że pacjent całkowicie wyzdrowiał i minęło co najmniej 28 dni od PDT. Pacjenci mogą wziąć udział w badaniu, pod warunkiem, że tylko zmiany nieleczone metodą PDT są monitorowane w celu oceny odpowiedzi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszelkie warunki psychologiczne, rodzinne, socjologiczne lub geograficzne potencjalnie utrudniające przestrzeganie protokołu badania i harmonogramu obserwacji; należy omówić te okoliczności z pacjentem przed włączeniem go do badania.</li> </ul>
<p><b>Robinson i wsp. 2024 [21]</b></p>	<p>Opis przypadku, typu IVD<sup>^</sup>. <u>Badanie opublikowane, opisane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p>	<p>Pacjenci z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, N=1,  Schemat leczenia: 10 trzytygodniowych cykli pembrolizumabu +</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena skuteczności (przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, odpowiedź na leczenie);</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>Pacjenci z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych leczeni pembrolizumabem z skojarzeniem z gemcytabiną i cisplatiną (wykazano wysokie obciążenie mutacjami w nowotworze w 20,17 mutacji/Mb. Analiza genomyczna FoundationOne zidentyfikowała następujące zmiany genetyczne: miejsce splicingu</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych.	gemcytabina+cisplatyna (gemcytabina+cisplatyna raz w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu plus pembrolizumab raz w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu), a następnie dwa cykle samej immunoterapii.  <u>Okres leczenia:</u> 12 cykli pembrolizumabu.  <u>Okres obserwacji:</u> od czerwca 2020 do sierpnia 2023 roku.			INPP4B 96711G>T, TP53 R158L, CDKN2A S56fs*64 i BRAF G469A).
<b>Sasaki i wsp. 2025 [22]</b>	Badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne (jednoośrodkowe, ośrodek w Japonii), typu IVB <sup>^</sup> .  <u>Czas trwania badania:</u> Od lipca 2024 do stycznia 2025 roku.  <u>Badanie opublikowane, opisane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u>  Sponsor: brak sponsora.  Ocena w skali NICE: 2 punkty	Pacjenci z zaawansowanym (przerzutowym lub nieoperacyjnym) rakiem dróg żółciowych, N=36.  <u>Schemat leczenia:</u> i pembrolizumab + gemcytabina+cisplatyna – brak danych na temat dawkowania i czasu trwania terapii.  <u>Okres leczenia:</u> brak danych.  <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 168 dni.	Nie dotyczy.	- ocena skuteczności (przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, odpowiedź na leczenie); - profil bezpieczeństwa.	Pacjenci z zaawansowanym (przerzutowym lub nieoperacyjnym) rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych leczeni pembrolizumabem z skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w ośrodku w Japonii.

<sup>^</sup>Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań o akronimie KEYNOTE-966 [1]-[17] na podstawie danych z referencji [1].

Cecha		Grupa badana: pembrolizumab+ gemcytabina+cisplatyna, N=533	Grupa badana: placebo+ gemcytabina+cisplatyna, N=536
Wiek, mediana (IQR) [lata]		64,0 (57,0-71,0)	63,0 (55,0-70,0)
Wiek, n (%)	<65 lat	269 (50%)	298 (56%)
	≥65 lat	264 (50%)	238 (44%)
Płeć, n (%)	Żeńska	253 (47%)	264 (49%)
	Męska	280 (53%)	272 (51%)
Rasa, n (%)	Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	2 (<1%)	1 (<1%)
	Azjatycka	245 (46%)	250 (47%)
	Czarna lub afroamerykańska	11 (2%)	3 (1%)
	Wielorasowość	5 (1%)	2 (<1%)
	Mieszkańcy Hawajów lub innych wysp pacyficznych	1 (<1%)	0 (0%)
	Biała	256 (48%)	268 (50%)
	Brak danych	13 (2%)	12 (2%)
Region geograficzny, n (%)	Azja	242 (45%)	244 (46%)
	Inny niż Azja	291 (55%)	292 (54%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	258 (48%)	228 (43%)
	1	274 (51%)	308 (57%)
	≥2	1 (<1%)	0 (0%)
Miejsce lokalizacji nowotworu, n (%)	Zewnątrzwątrobowo	98 (18%)	105 (20%)
	Woreczek żółciowy	115 (22%)	118 (22%)
	Wewnątrzwątrobowo	320 (60%)	313 (58%)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Miejscowo zaawansowany	60 (11%)	66 (12%)
	Przerzutowy	473 (89%)	470 (88%)
Stent lub dren żółciowy, n (%)	Nie	500 (94%)	495 (92%)
	Tak	33 (6%)	41 (8%)
Poprzednia chemioterapia stosowana jako terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, n (%)	Nie	483 (91%)	488 (91%)
	Tak	50 (9%)	48 (9%)
Brak wcześniejszej terapii fotodynamicznej, n (%)		533 (100%)	536 (100%)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	Nie	512 (96%)	508 (95%)
	Tak	21 (4%)	28 (5%)
Stosowanie antybiotyków w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem udziału w badaniu, n (%)	Nie	471 (88%)	493 (92%)
	Tak	62 (12%)	43 (8%)
Status niestabilności mikrosatelitarnej, n (%)	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna	6 (1%)	4 (1%)
	Stabilność mikrosatelitarna	433 (81%)	422 (79%)

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana: pembrolizumab+ gemcytabina+cisplatina, N=533	Grupa badana: placebo+ gemcytabina+cisplatina, N=536
	<b>Nieznany</b>	94 (18%)	110 (21%)
<b>Status zapalenia wątroby typu B, n (%)</b>	<b>Jakiegokolwiek wirusowe zapalenie wątroby typu B</b>	164 (31%)	165 (31%)
	- przewlekła infekcja	14 (3%)	16 (3%)
	- wyleczona klinicznie infekcja	150 (28%)	149 (28%)
	<b>Bez wirusowego zapalenia wątroby typu B</b>	366 (69%)	366 (68%)
	<b>Brak danych</b>	3 (1%)	5 (1%)
<b>Status zapalenia wątroby typu C, n (%)</b>	<b>Jakiegokolwiek wirusowe zapalenie wątroby typu C</b>	19 (4%)	14 (3%)
	- aktywna infekcja	1 (<1%)	1 (<1%)
	- wcześniejsza infekcja	18 (3%)	13 (2%)
	<b>Bez wirusowego zapalenia wątroby typu C</b>	514 (96%)	520 (97%)
	<b>Brak danych</b>	0 (0%)	2 (<1%)
<b>Status ekspresji PD-L1, n (%)</b>	<1	113 (21%)	110 (21%)
	≥1	363 (68%)	365 (68%)
	<b>Nieznany</b>	57 (11%)	61 (11%)
<b>Komentarz</b>		Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna uczestników na początku badania były na ogół zrównoważone pomiędzy grupami.	

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT03260712 [18]-[20].

Cecha		Grupa badana: pembrolizumab+ gemcytabina+cisplatina, N=50
<b>Wiek, mediana (Q1-Q2) [lata]</b>		63 (52 -70)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>		31 (62%*)
<b>Stan sprawności w skali ECOG, n (%)</b>	<b>0</b>	32 (64%*)
	<b>1</b>	18 (36%*)
<b>Histopatologiczna diagnoza raka dróg żółciowych, n (%)</b>	<b>Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</b>	29 (58%*)
	<b>Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</b>	8 (16%*)
	<b>Rak wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</b>	2 (4%*)
	<b>Rak pęcherzyka żółciowego</b>	11 (22%*)
<b>Typ raka dróg żółciowych, n (%)</b>	<b>Nieresekcyjny rak dróg żółciowych</b>	21 (42%*)
	<b>Nawrotowy/przerzutowy rak dróg żółciowych</b>	18 (36%*)
	<b>Brak danych</b>	11 (22%*)
<b>Pacjenci z chorobą mierzalną wg. kryteriów RECIST 1.1, n (%)</b>		50 (100%)
<b>Wynik badanie EKG z odprowadzeniami, n (%)</b>	<b>Prawidłowy</b>	36 (72%*)

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana: pembrolizumab+ gemcytabina+cisplatyna, N=50
	<b>Nieprawidłowy ale nieistotny klinicznie</b>	14 (28%*)
<b>Pacjenci bez żadnej wcześniejszej chemioterapii systemowej z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu, n (%)</b>		50 (100%)
<b>Wcześniejsza terapia adjuwantowa, n (%)</b>	<b>Nie</b>	48 (96%*)
	<b>Tak, bez gemcytabiny lub cisplatyny</b>	2 (4%*)
<b>Wcześniejsza terapia adjuwantowa, n (%)</b>	<b>Nie</b>	48 (96%*)
	<b>Tak, zakończona ponad 6 miesięcy wcześniej</b>	2 (4%*)
<b>Wcześniejsza operacja bez intencji wyleczenia, z powodu choroby będącej przedmiotem badania, n (%)</b>	<b>Nie</b>	48 (96%*)
	<b>Tak, resekcja R2</b>	2 (4%*)
<b>Poprzedni zabieg chirurgiczny z intencją wyleczenia, z wyraźnymi dowodami nieoperacyjnego nawrotu choroby po zabiegu, n (%)</b>	<b>Nie</b>	46 (92%*)
	<b>Tak</b>	4 (8%*)
<b>Poprzednia radioterapia w przypadku choroby miejscowej z progresją/nawrotem po radioterapii, n (%)</b>	<b>Nie</b>	48 (96%*)
	<b>Tak</b>	2 (4%*)
<b>Lokalizacja nowotworu, n (%)</b>	<b>Rak wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych</b>	30 (60%*)
	<b>Rak dystalnych dróg żółciowych</b>	2 (4%*)
	<b>Rak brodawki Vatera</b>	2 (4%*)
	<b>Rak proksymalnych lub okołownikowych dróg żółciowych</b>	3 (6%*)
	<b>Rak pęcherzyka żółciowego</b>	11 (22%*)
	<b>Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</b>	1 (2%*)
<b>Stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy wg klasyfikacji AJCC, n (%)</b>	<b>II</b>	4 (8%*)
	<b>IIIA</b>	3 (6%*)
	<b>IIIB</b>	11 (22%*)
	<b>IV</b>	27 (54%*)
	<b>IVB</b>	4 (8%*)
	<b>Brak danych</b>	1 (2%*)
	<b>Stadium zaawansowania choroby w momencie kwalifikacji do badania, wg klasyfikacji AJCC, n (%)</b>	<b>II</b>
<b>IIIA</b>		1 (2%*)
<b>IIIB</b>		9 (18%)
<b>IV</b>		33 (66%*)
<b>IVB</b>		5 (10%*)
<b>Brak danych</b>		1 (2%*)

\*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. AJCC - American Joint Committee on Cancer.

Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z badania Robinson i wsp. 2024 [21].

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pembrolizumab+ gemcytabina+cisplatyna, N=1
<b>Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby [lata]</b>	49
<b>Płeć</b>	Męska
<b>Stan sprawności w skali ECOG</b>	1
<b>Stopień zaawansowania</b>	raki dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych z przerzutami do nadnercza

Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Sasaki i wsp. 2025 [22].

Cecha	Grupa badana: pembrolizumab+ gemcytabina+cisplatyna, N=36	
<b>Wiek, mediana (zakres) [lata]</b>	72 (49-81)	
<b>Płeć męska/żeńska, n/n</b>	23/13	
<b>Stan sprawności w skali ECOG, n</b>	<b>0</b>	21
	<b>1</b>	15
<b>Lokalizacja raka dróg żółciowych, n</b>	<b>Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</b>	8
	<b>Rak okołowątrobowy</b>	11
	<b>Rak pęcherzyka żółciowego</b>	13
	<b>Rak części dystalnej</b>	2
<b>Typ raka dróg żółciowych, n</b>	<b>Rak brodawki Vatera</b>	2
	<b>Miejscowo zaawansowany rak dróg żółciowych</b>	12
	<b>Nawrotowy rak dróg żółciowych</b>	7
	<b>Przerzutowy rak dróg żółciowych</b>	17
<b>Interwencja w obrębie dróg żółciowych – nie, n</b>	23	

## 15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA PEMBROLIZUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki i wnioski z dwóch dodatkowych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

**Tabela 41. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.**

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<b>Badanie NCT03260712 [18]-[20]</b>	
<p>Badanie eksperymentalne fazy II, jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe, w którym uczestniczyli pacjenci dorośli z nieoperacyjnym lub nawrotowym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych (N=50). Chorzy otrzymywali pembrolizumab (w dawce 200 mg raz na 3 tygodnie), w skojarzeniu z gemcytabiną (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>) i cisplatyną (w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>) podawanymi dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tygodniowych cykli. Leczenie kontynuowano do dwóch lat od momentu rekrutacji do progresji choroby lub przerwania udziału w badaniu.</p> <p>Głównym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) po 6 miesiącach, oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, oszacowane metodą Kaplana-Meiera.</p> <p>W momencie analizy danych w marcu 2024 roku, spośród 50 pacjentów, 3 ukończyło badanie, a 47 przerwało udział w badaniu, głównie z powodu progresji choroby/zgonu.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ</b></p> <p>Z oceny skuteczności wykluczono jednego pacjentów z bardzo wysoką liczbą białych krwinek z powodu aktywnej infekcji.</p>	<p>W wyniku zastosowania terapii skojarzonej pembrolizumabem z gemcytabiną i cisplatyną, u ponad 60% pacjentów nie wystąpiła progresji choroby lub zgon w trakcie 6 miesięcy terapii. Mediana PFS wynosiła około 8,3 miesiąca. U 50% pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenie niepożądane, w tym u 4% pacjentów zakończone zgonem.</p>
<p><b>Tabela 42. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego lub nawrotowego/przerzutowego raka dróg żółciowych [18], [20].</b></p>	
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pembrolizumab + gemcytabina + cisplatyna, N=49</b>
<b>Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, n [80% CI] [główny punkt końcowy]</b>	61,1% [51,7; 69,5]

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski	
<b>Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach, zgodnie z kryteriami iRECIST, n [80% CI]</b>	63,3% [53,7; 71,4]		
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	8,28 [5,59; 10,58]		
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), zgodnie z kryteriami iRECIST, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	8,34 [5,62; 11,10]		
<b>Przeżycie całkowite (OS), mediana [95% CI] (miesiące)</b>	13,4 [8,3; 20,5]		
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS wg kryteriów RECIST 1.1) w subpopulacjach, mediana [95% CI] (miesiące)</b>			
<b>Stadium choroby w AJCC II/III vs IV</b>	14,4 [95% CI 8,3; niemożliwe do oszacowania] vs 6,2 [5,0; 8,3], HR=0,25 [0,1; 0,6]		
<b>CPS <math>\geq 1</math> vs <math>&lt; 1</math></b>	0,6 [4,4; 16,7] vs 6,2 [2,8; 11,1] HR=1,69 [0,7; 3,9]		
<b>CPS <math>\geq 5</math> vs <math>&lt; 5</math></b>	13,4 [2,6; niemożliwe do oszacowania] vs 7,5 [4,4; 11,1] HR=1,76 [0,7; 4,8]		
<b>Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach, mediana [95% CI] (miesiące)</b>			
<b>Stadium choroby w AJCC II/III vs IV</b>	22,1 [10,6; niemożliwe do oszacowania] vs 10,2 [7,4; 16,3] HR=0,43 [0,2; 1,1]		
<b>CPS <math>\geq 1</math> vs <math>&lt; 1</math></b>	13,4 [9,7; niemożliwe do oszacowania] vs 12,3 [4,2; 23,4] HR=1,48 [0,6; 3,6]		
<b>CPS <math>\geq 5</math> vs <math>&lt; 5</math></b>	Niemożliwe do oszacowania [7,5; niemożliwe do oszacowania] vs 13,4 [6,4; 22,1] HR=2,60 [0,8; 8,9]		
<b>Odpowiedź na leczenie</b>			
<b>Odpowiedź na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, n (%*)</b>	<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>		0 (0%)
	<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>		20 (40,8%)
	<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>		41% [95% CI: 27; 56]
	<b>Stabilizacja choroby</b>		18 (36,7%)
	<b>Progresja choroby</b>		6 (12,2%)

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>			Wnioski
<b>Odpowiedź na leczenie, zgodnie z kryteriami iRECIST, n (%)*</b>	<b>Wczesny zgon</b>	5 (10,2%)	
	<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>	0 (0%)	
	<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>	20 (40,8%)	
	<b>Stabilizacja choroby</b>	18 (36,7%)	
	<b>Progresja choroby</b>	6 (12,2%)	
	<b>Wczesny zgon</b>	5 (10,2%)	

\*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Po 6 miesiącach terapii, wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 wynosił 61,1% (63,3% zgodnie z kryteriami iRECIST). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wynosiła 8,28 miesiąca zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (8,34 miesiąca zgodnie z kryteriami iRECIST). Żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 20 (40,8%) pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego została oszacowana na 13,4 miesiąca.

#### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Zdarzenia niepożądane zgłaszano od pierwszego dnia badania (po okresie „przesiewowym”) do końca okresu obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa.

**Tabela 43. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego lub nawrotowego/przerzutowego raka dróg żółciowych [18], [20].**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + gemcytabina + cisplatyna, N=50
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)</b>	25 (50%)
<b>Zgony ogółem, n (%)*</b>	37 (74%*)
<b>Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)</b>	2 (4%*)
<b>Toksyczność 3-4 stopnia nasilenia, %</b>	76%; Niska liczba neutrofilów 30%, anemia: 24%, niska liczba płytek krwi: 16%, zmęczenie: 12%
<b>Nieciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)</b>	50 (100%)
<b>Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥4% pacjentów (tj. co najmniej u dwóch)</b>	
<b>Gorączka, n (%)</b>	4 (8,0%)

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
<b>Gorączka neutropeniczna, n (%)</b>	2 (4,0%)	
<b>Ból w górnej części brzucha, n (%)</b>	2 (4,0%)	
<b>Ciemne stolce, n (%)</b>	2 (4,0%)	
<b>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, n (%)</b>	2 (4,0%)	
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych, n (%)</b>	2 (4,0%)	
<b>Infekcja, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Posocznica, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Infekcja dróg moczowych, n (%)</b>	2 (4,0%)	
<b>Hiponatremia</b>	2 (4,0%)	
<b>Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u <math>\geq 5\%</math> pacjentów (tj. co najmniej u trzech)</b>		
<b>Nadciśnienie tętnicze, n (%)</b>	12 (24,0%)	
<b>Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, n (%)</b>	6 (12,0%)	
<b>Obrzęk twarzy, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Obrzęk kończyn, n (%)</b>	20 (40,0%)	
<b>Zmęczenie, n (%)</b>	35 (70,0%)	
<b>Gorączka, n (%)</b>	11 (22,0%)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – inne, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Ból, n (%)</b>	5 (10,0%)	
<b>Kaszel, n (%)</b>	9 (18,0%)	
<b>Duszność, n (%)</b>	10 (20,0%)	
<b>Depresja, n (%)</b>	3 (6,0%)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, n (%)</b>	8 (16,0%)	
<b>Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej, n (%)</b>	8 (16,0%)	
<b>Wzrost poziomu bilirubiny, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR), n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Obniżenie liczby neutrofilów, n (%)</b>	24 (48,0%)	
<b>Obniżenie liczny płytek krwi, n (%)</b>	16 (32,0%)	
<b>Wzrost masy ciała, n (%)</b>	6 (12,0%)	
<b>Obniżenie masy ciała, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Zawroty głowy, n (%)</b>	7 (14,0%)	
<b>Ból głowy, n (%)</b>	9 (18,0%)	
<b>Neuropatia obwodowa czuciowa, n (%)</b>	14 (28,0%)	
<b>Niedokrwistość, n (%)</b>	29 (58,0%)	
<b>Ból ucha, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Zaburzenia słuchu, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Szumy uszne, n (%)</b>	9 (18,0%)	
<b>Zapalenie błony śluzowej w jamie ustnej, n (%)</b>	7 (14,0%)	
<b>Nudności, n (%)</b>	27 (54,0%)	
<b>Ból brzucha, n (%)</b>	18 (36,0%)	
<b>Wodobrzusze, n (%)</b>	5 (10,0%)	
<b>Wzdęcia, n (%)</b>	3 (6,0%)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
<b>Zaparcia, n (%)</b>	22 (44,0%)	
<b>Biegunka, n (%)</b>	14 (28,0%)	
<b>Suchość w ustach, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Niestrawność, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Ból brzucha, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Wymioty, n (%)</b>	15 (30,0%)	
<b>Łysienie, n (%)</b>	10 (20,0%)	
<b>Suchość skóry, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<b>Świąd, n (%)</b>	8 (16,0%)	
<b>Nadczynność tarczycy, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Niedoczynność tarczycy, n (%)</b>	6 (12,0%)	
<b>Ból stawów, n (%)</b>	5 (10,0%)	
<b>Ból pleców, n (%)</b>	7 (14,0%)	
<b>Ból kości, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Skurcze mięśni, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Ból szyi, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Infekcja płuc, n (%)</b>	6 (12,0%)	
<b>Posocznica, n (%)</b>	6 (12,0%)	
<b>Pleśniawka, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)</b>	5 (10,0%)	
<b>Infekcja dróg moczowych, n (%)</b>	6 (12,0%)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
<b>Hipokalcemia, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Jadłowstręt, n (%)</b>	11 (22,0%)	
<b>Hipomagezemia, n (%)</b>	3 (6,0%)	
<b>Hiponatremia, n (%)</b>	4 (8,0%)	
<p>*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.</p> <p>Ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów, a 4% pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: gorączka (8%), infekcja (8%) i posocznica (8%).</p> <p>Nieciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich pacjentów (100%), a najczęściej obserwowano: zmęczenie (70%), niedokrwistość (58%), nudności (54%) obniżenie liczby neutrofilów (48%), zaparcia (44%) i obrzęk kończyn (40%).</p>		
<b>Robinson i wsp. 2024 [21]</b>		
<p>Opis przypadku pacjenta z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Objawy i diagnoza</u></p> <p>49-letni pacjent płci męskiej zgłosił się w czerwcu 2020 r. do lekarza z bólem brzucha. Tomografia komputerowa (TK) wykazała masę wątroby zajmującą segmenty V i VI, rozciągającą się na segmenty VII i VIII. Drugą masę zidentyfikowano w prawym nadnerczu. Wywiad medyczny nie wykazał żadnych nieprawidłowości, poza historią przelęku Barretta i niedokrwistością z niedoboru żelaza. Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) przed rozpoczęciem leczenia wynosił 1. Analiza histopatologiczna tkanki uzyskanej za pomocą biopsji pod kontrolą USG zmiany wątrobowej ujawniła cechy zgodne z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Barwienie immunohistochemiczne było dodatnie dla CK7 i ujemne dla CK20, CDX2, alfa-fetoproteiny i PD-L1. Po dyskusji zespołu wielodyscyplinarnego i przeglądzie przypadku, postawiono diagnozę raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych z przerzutami pozawątrobowymi do nadnerczy. Późniejsze profilowanie molekularne guza wykazało, że MSI było stabilne. Jednak obciążenie mutacjami tkanki guza (ang. tumor mutation burden; TMB) było wysokie, na poziomie 20,17 muts/Mb. Analiza genomiczna FoundationOne zidentyfikowała następujące zmiany genetyczne: miejsce łączenia INPP4B 96711G&gt;T, TP53 R158L, CDKN2A S56fs*64 i BRAF G469A.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie</u></p> <p>Biorąc pod uwagę wysoki status TMB guza, pacjent został pomyślnie zrekrutowany po podpisaniu pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. W okresie od września 2020 r. do czerwca 2021 r. podano 10x trzytygodniowe cykle pembrolizumabu +gemcytabina+cisplatyna (gemcytabina i cisplatyna raz w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu plus pembrolizumab raz w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu), a następnie dwa cykle samej immunoterapii. W styczniu 2021 r. ponowne badanie wykazało zmniejszenie rozmiaru zmiany wątrobowej do 93 ± 78 mm, a zmiany nadnerczy do 62 ± 37 mm. Analiza biomarkerów krwi na początku badania wykazała podwyższone poziomy antygenu nowotworowego (CA) 19-9, CA 125 i CEA odpowiednio 4499 U/ml (zakres 0-37), 4051 U/ml (zakres 0-30) i 6748 mg/l (zakres 0-5). W cyklu 12. radiologiczne dowody częściowej odpowiedzi (55% zmniejszenie wymiarów zmian markerowych) były widoczne na obrazowaniu z zastosowaniem tomografii komputerowej.</p> <p>Oprócz radiologicznych dowodów odpowiedzi, zaobserwowano również odpowiedź biochemiczną. Markery nowotworowe CA-125, CA 19-9 i CEA znormalizowały się odpowiednio po 6, 8 i 10 cyklach leczenia. Pacjent zgłosił również całkowite ustąpienie objawów związanych z rakiem do 5. cyklu.</p>		<p>Zastosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z gemcytabiną i cisplatyną wiązało się z uzyskaniem trwałej odpowiedzi na leczenie u pacjenta z przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski								
<p>Nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w cyklach 1–12. Obserwowano zmęczenie stopnia 1, nudności, łysienie i trombocytopenię, a w odpowiedzi na trombocytopenię konieczne było zmniejszenie dawki. Od cyklu 6 wdrożono 25% redukcję dawki gemcytabiny i cisplatyny, a od cyklu 10 pacjent otrzymywał wyłącznie immunoterapię, w wyniku nawracającej trombocytopenii i wpływu na jakość życia. Monoterapia pembrolizumabem była kontynuowana do grudnia 2021 r., osiągając ORR na poziomie 57%. Trwałe przerwanie pembrolizumabu było wymagane z powodu podwyższenia transaminazy alaninowej stopnia 3, zgodnie z protokołem badania. Wszystkie toksyczności zgłoszono zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 5. W wyniku przerywania stosowania pembrolizumabu z powodu podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych, przypadek pacjenta został ponownie omówiony i stwierdzono, że istnieją trzy potencjalne strategie dalszego leczenia: obserwacja, interwencja chirurgiczna lub alternatywna terapia miejscowa. Podjęto decyzję o poddaniu się zabiegowi chirurgicznemu z zamiarem potencjalnego wyleczenia. Obrazowanie kontrolne wykazało stabilizację choroby w obu miejscach między zakończeniem stosowania pembrolizumabu a interwencją chirurgiczną w kwietniu 2022 r. Przedoperacyjna pozytonowa tomografia emisyjna/obrazowanie TK wskazało na brak istotnej awidności fluorodeoksyglukozy zarówno w zmianach wątroby, jak i nadnerczy.</p> <p>Analiza histologiczna próbek chirurgicznych wykazała brak żywej tkanki guza w obu miejscach, co stanowi całkowitą patologiczną odpowiedź na leczenie. Pooperacyjne badanie kontrolne w czerwcu 2022 r. wykazało brak pozostałości lub nawrotu nowotworu złośliwego i poprawę stanu sprawności w skali ECOG do 0. Pacjent pozostawał wolny od choroby, zgodnie z obrazowaniem kontrolnym wykonanym w kwietniu i sierpniu 2023 r. Do tego momentu przeżycie bez progresji choroby przekraczało 38 miesięcy.</p>									
<b>Sasaki i wsp. 2025 [22]</b>									
<p>Badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne, przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym lub nieoperacyjnym) rakiem dróg żółciowych, N=36. Chorzy byli leczeni pembrolizumabem + gemcytabiną+cisplatiną – brak danych na temat dawkowania i czasu trwania terapii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 168 dni (zakres: 63-253 dni).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p><b>Tabela 44. Skuteczność kliniczna pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych [22].</b></p> <table border="1" data-bbox="203 967 1688 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 967 1193 1026">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1193 967 1688 1026">Pembrolizumab + gemcytabina + cisplatina, N=36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 1026 1193 1078">Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), mediana [95% CI] (dni)</td> <td data-bbox="1193 1026 1688 1078">Nie osiągnięto [181; nie osiągnięto]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1078 1193 1131">Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), (%)</td> <td data-bbox="1193 1078 1688 1131">30,6%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1131 1193 1182">Wskaźnik kontroli choroby, (%)</td> <td data-bbox="1193 1131 1688 1182">91,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 168 dni nie osiągnięto mediany PFS (95% przedział ufności [CI]: 181 dni – nie oszacowano). Odsetek odpowiedzi obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i wskaźnik kontroli choroby wyniosły odpowiednio 30,6% i 91,7%.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	Punkt końcowy	Pembrolizumab + gemcytabina + cisplatina, N=36	Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), mediana [95% CI] (dni)	Nie osiągnięto [181; nie osiągnięto]	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), (%)	30,6%	Wskaźnik kontroli choroby, (%)	91,7%	<p>Wstępne wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej z zastosowaniem wnioskowanej interwencji były porównywalne do uzyskanych w badaniu RCT III fazy o akronimie KEYNOTE-966.</p>
Punkt końcowy	Pembrolizumab + gemcytabina + cisplatina, N=36								
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), mediana [95% CI] (dni)	Nie osiągnięto [181; nie osiągnięto]								
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), (%)	30,6%								
Wskaźnik kontroli choroby, (%)	91,7%								

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
<b>Tabela 45. Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych [22].</b>		
Punkt końcowy	Pembrolizumab + gemcytabina+cisplatyna, N=36	
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	36 (100%)	
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem 3-4 stopnia nasilenia, n (%)	26 (72,2%), w tym najczęstszym było obniżenie liczby neutrofilów: 61,1%	
Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym, n (%)	9 (25%), w tym jedno zapalenie wątroby o 3 stopniu nasilenia	
Zgony związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	0 (0%)	
<p>Nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (100%), w tym u 72,2% o nasileniu 3-4 stopnia. Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym raportowano u 25% chorych leczonych pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>		

## 15.6. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe informacje dotyczące metodyki i wyników ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie pembrolizumabu stosowanego w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania pierwotne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, spełniające predefiniowane kryteria włączenia.

**Tabela 46. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania pembrolizumabu stosowanego w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
<b>Przeگłady systematyczne z meta-analizą sieciową</b>			

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
[Redacted content]			

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
[Redacted content]			

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
[Redacted content]			

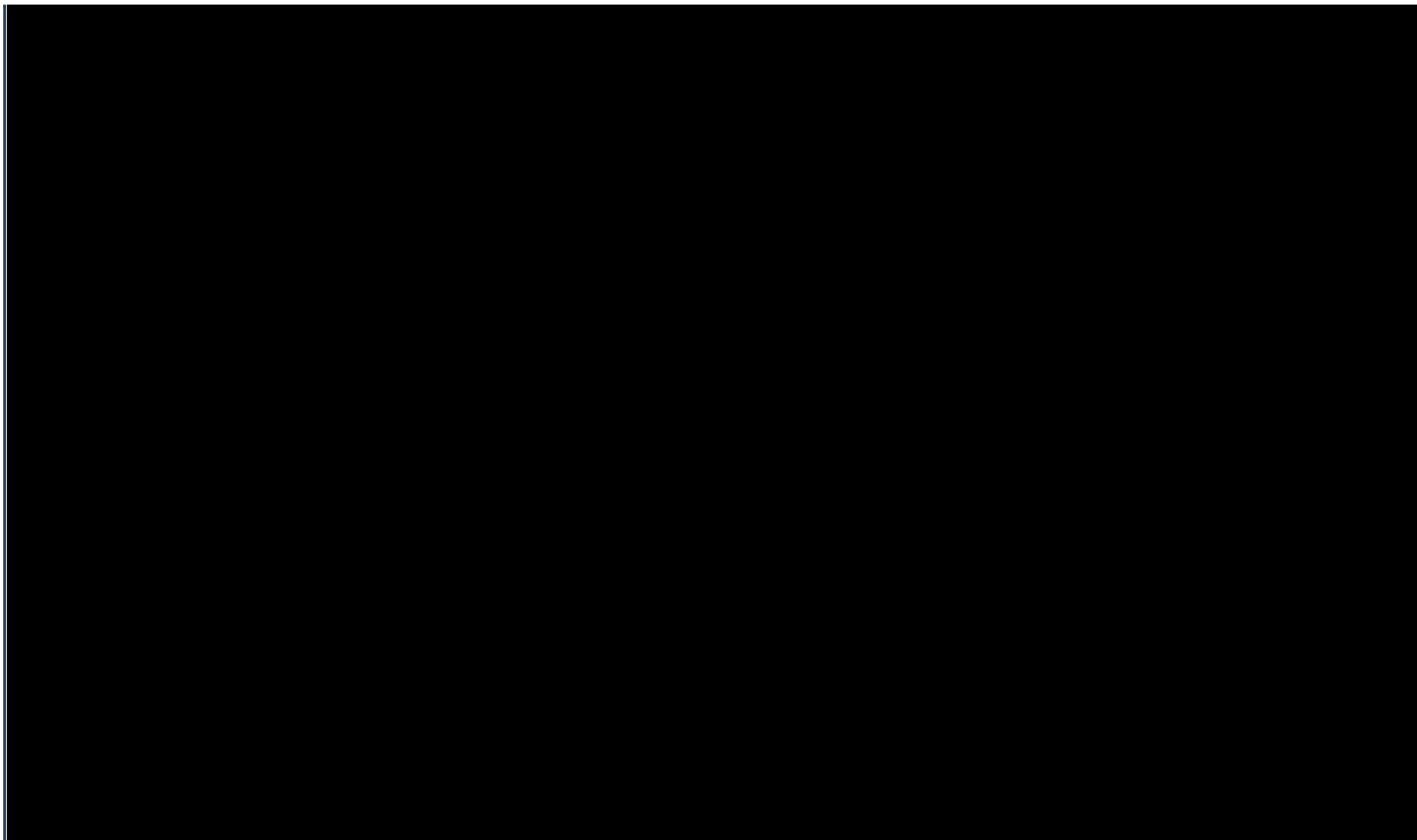
Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żołądkowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---





Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żołądkowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

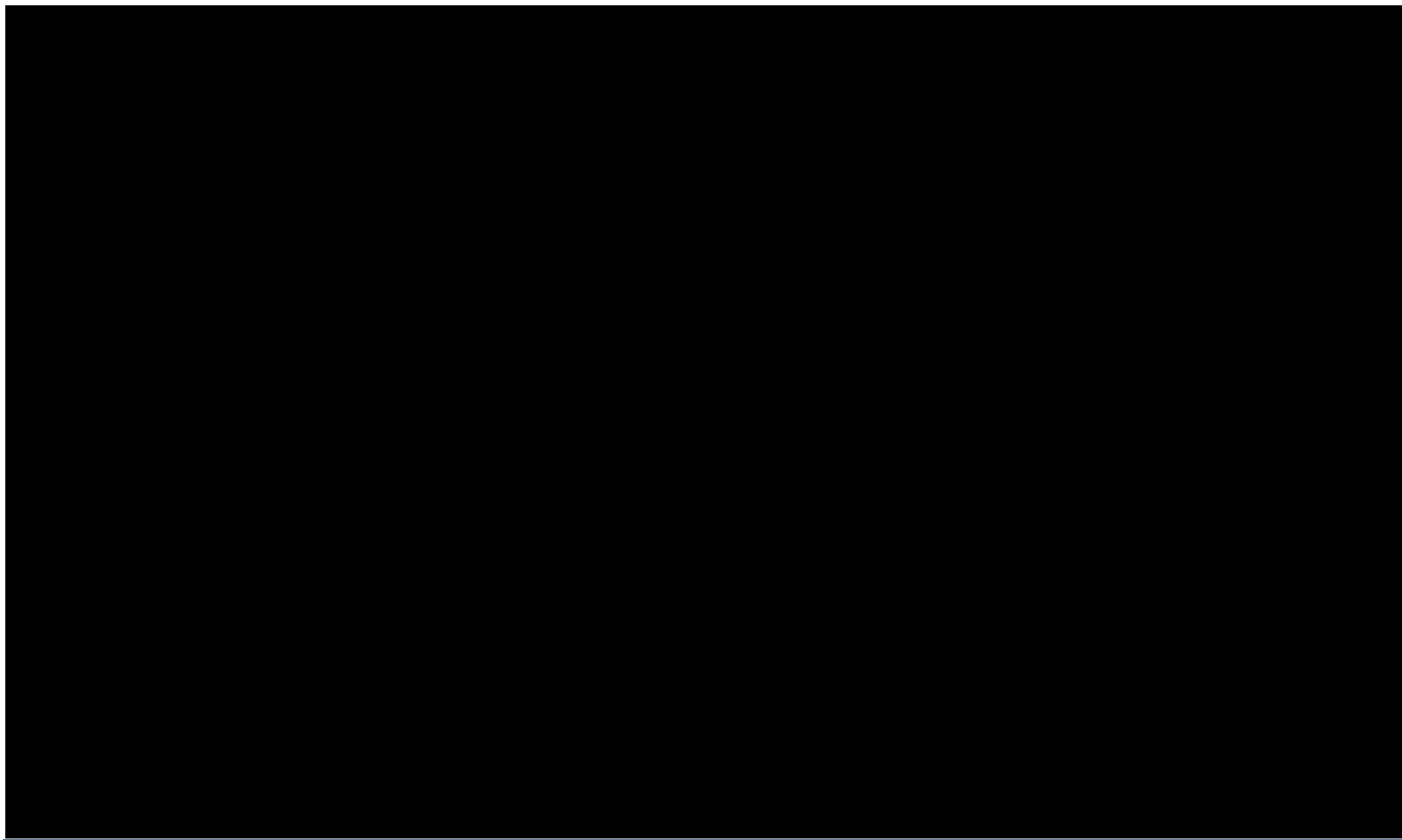


Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
[Redacted content]			



Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żołądkowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
[Redacted content]			

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
<p><b>Li i wsp. 2025 [27]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych ze standardową chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library CENTRAL, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji do czerwca 2024 roku; - dodatkowo przeanalizowano ręcznie referencje z przeglądów, abstraktów konferencyjnych i zidentyfikowanych badań.</p> <p>Przegląd i meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja – pacjenci wcześniej nieleczeni z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym); - interwencja: gemcytabina i cisplatyna w skojarzeniu z innymi lekami; - komparator: stosowanie gemcytabiny i cisplatyny, bez innych dodatkowych leków; - punkty końcowe: OS i PFS; - badania: przegląd systematyczny oryginalnych badań naukowych i meta-analiz z zrekonstruowanymi danymi dotyczącymi wskaźników przeżycia; - badania przeprowadzone na ludziach i opublikowane w języku angielskim;</p>	<p>Do analizy włączono 17 badań RCT fazy II i III, w których oceniano następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 badania porównujące gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatyną plus inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (durwalumab – badanie TOPAZ-1 i pembrolizumab – badanie KEYNOTE-966);</li> <li>- 1 badanie porównujące gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatyną plus monoklonalne przeciwciała IgG2 skierowane przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu, konkretnie panitumumabem;</li> <li>- 2 badania porównujące gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatyną plus inhibitory receptorów śródbłonkowego czynnika, mianowicie cediranib i ramucirumab;</li> <li>- 1 badanie porównujące gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatyną plus inhibitor kinazy białkowej aktywowanej mitogenem, selumetinib;</li> <li>- 1 badanie porównujące gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatyną plus inhibitor kinazy tyrozynowej c-Met, merestinib. Pozostałe badania porównywały gemcytabinę+cisplatynę z różnymi innymi protokołami chemioterapii.</li> </ul> <p><b>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji i komparatora.</b></p> <p><u>Przeżycie całkowite (OS)</u></p> <p>Mediana OS dla 2140 pacjentów w grupie leczonej gemcytabiną+cisplatyną wyniosła 11,6 miesiąca [95% CI 11,3; 12,2 miesiąca], przy 2-letnim wskaźniku OS wynoszącym 18,6% [95% CI 16,8; 20,5%]. Wykazano statystycznie istotną poprawę 2-letniego OS w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny z 2-letnim wskaźnikiem OS wynoszącym 25,2% [95% CI 21,5; 29,0%; p = 0,018];</li> <li>• durwalumabu+gemcytabiny+cisplatyny z 2-letnim wskaźnikiem OS wynoszącym 25,2% [95% CI 20,3; 30,7%; p = 0,026].</li> </ul> <p>Wykazano ponadto, że zastosowanie zarówno pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna jak i durwalumabu+gemcytabina+cisplatyna, względem samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym i redukcją ryzyka zgonu.</p> <p><b>Tabela 55. Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite [27].</b></p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski																			
		<p>Kryteria włączenia badań do meta-analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania dotyczące porównania gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatiną względem innych kombinacji leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych;</li> <li>- badania w populacji pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem dróg żółciowych, w których raportowano długoterminowe wskaźniki przeżycia;</li> <li>- badania randomizowane II lub III fazy;</li> <li>- badania dostarczające informacji o przeżyciu w populacji ITT i raportujące dane przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera ze szczegółami na temat liczby pacjentów ze zdarzeniem, wskaźników przeżycia oraz statystyk testu log-rank lub współczynnika ryzyka (HR);</li> <li>- jeśli zidentyfikowano wiele badań z tego samego instytutu, uwzględniono tylko najnowsze lub o najwyższej jakości.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań z meta-analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania wyłącznie raportujące długoterminowe dane dla jednego ramienia;</li> <li>- badania z udziałem mniej niż 10 pacjentów, przeglądy, raporty przypadków, artykuły redakcyjne i meta-analizy;</li> <li>- badania, z których nie można było wyekstrahować ani obliczyć danych będących przedmiotem</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 280 1240 475">Terapia</th> <th data-bbox="1240 280 1431 475">HR [95% CI], wartość p (dla porównania względem gemcytabiny i cisplatiny)</th> <th data-bbox="1431 280 1621 475">RMST (miesiące), wartość p</th> <th data-bbox="1621 280 1834 475">Wpływ na oczekiwaną długość życia po 30 miesiącach, %</th> <th data-bbox="1834 280 2047 475">Wspólny gamma HR [95% CI], wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1014 475 1240 579"><b>Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatina</b></td> <td data-bbox="1240 475 1431 579"><b>0,99 [0,98; 0,99]; p = 0,0055</b></td> <td data-bbox="1431 475 1621 579"><b>+1,094 (p = 0,019)</b></td> <td data-bbox="1621 475 1834 579"><b>+1,094 (p = 0,019)</b></td> <td data-bbox="1834 475 2047 579">0,99 [0,97; 1,01]; p = 0,3261</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 579 1240 667"><b>Durwalumab+ gemcytabina+ cisplatina</b></td> <td data-bbox="1240 579 1431 667"><b>0,98 [0,97; 0,99] p = 0,0150</b></td> <td data-bbox="1431 579 1621 667"><b>+2,549 (p = 0,001)</b></td> <td data-bbox="1621 579 1834 667"><b>+18,5 (p = 0,001)</b></td> <td data-bbox="1834 579 2047 667">0,98 [0,96; 1,01] p = 0,3185</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	HR [95% CI], wartość p (dla porównania względem gemcytabiny i cisplatiny)	RMST (miesiące), wartość p	Wpływ na oczekiwaną długość życia po 30 miesiącach, %	Wspólny gamma HR [95% CI], wartość p	<b>Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatina</b>	<b>0,99 [0,98; 0,99]; p = 0,0055</b>	<b>+1,094 (p = 0,019)</b>	<b>+1,094 (p = 0,019)</b>	0,99 [0,97; 1,01]; p = 0,3261	<b>Durwalumab+ gemcytabina+ cisplatina</b>	<b>0,98 [0,97; 0,99] p = 0,0150</b>	<b>+2,549 (p = 0,001)</b>	<b>+18,5 (p = 0,001)</b>	0,98 [0,96; 1,01] p = 0,3185				
Terapia	HR [95% CI], wartość p (dla porównania względem gemcytabiny i cisplatiny)	RMST (miesiące), wartość p	Wpływ na oczekiwaną długość życia po 30 miesiącach, %	Wspólny gamma HR [95% CI], wartość p																		
<b>Pembrolizumab+ gemcytabina+ cisplatina</b>	<b>0,99 [0,98; 0,99]; p = 0,0055</b>	<b>+1,094 (p = 0,019)</b>	<b>+1,094 (p = 0,019)</b>	0,99 [0,97; 1,01]; p = 0,3261																		
<b>Durwalumab+ gemcytabina+ cisplatina</b>	<b>0,98 [0,97; 0,99] p = 0,0150</b>	<b>+2,549 (p = 0,001)</b>	<b>+18,5 (p = 0,001)</b>	0,98 [0,96; 1,01] p = 0,3185																		
RMST - ograniczony średni czas przeżycia (ang. restricted mean survival time)																						
Przeżycie wolne od presji choroby lub zgonu (PFS)																						
<p>W grupie leczonej gemcytabiną+cisplatiną, obejmującej 2137 pacjentów, mediana PFS wyniosła 6,3 miesiąca [95% CI 5,8; 6,7 miesiąca], przy 2-letnim wskaźniku PFS wynoszącym 5,0% [95% CI 3,8; 6,5%]. Zastosowanie zarówno pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatina jak i durwalumabu+gemcytabina+cisplatina, względem samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatiną wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie 2-letniego wskaźnika PFS jak i czasu PFS.</p>																						
<p><b>Tabela 56. Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu [27].</b></p>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 1114 1240 1281">Terapia</th> <th data-bbox="1240 1114 1431 1281">HR [95% CI], wartość p (dla porównania względem gemcytabiny i cisplatiny)</th> <th data-bbox="1431 1114 1621 1281">RMST (miesiące), wartość p</th> <th data-bbox="1621 1114 1834 1281">Wpływ na oczekiwaną długość życia po 30 miesiącach, %</th> <th data-bbox="1834 1114 2047 1281">Wspólny gamma HR [95% CI], wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1014 1281 1240 1396"><b>Pembrolizumab + gemcytabina+ cisplatina</b></td> <td data-bbox="1240 1281 1431 1396">0,99 [0,98; 1,00]; p = 0,0994</td> <td data-bbox="1431 1281 1621 1396">+0,668 (p = 0,090)</td> <td data-bbox="1621 1281 1834 1396">+8,6 (p = 0,090)</td> <td data-bbox="1834 1281 2047 1396">0,99 [0,97; 1,02]; p = 0,5827</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	HR [95% CI], wartość p (dla porównania względem gemcytabiny i cisplatiny)	RMST (miesiące), wartość p	Wpływ na oczekiwaną długość życia po 30 miesiącach, %	Wspólny gamma HR [95% CI], wartość p	<b>Pembrolizumab + gemcytabina+ cisplatina</b>	0,99 [0,98; 1,00]; p = 0,0994	+0,668 (p = 0,090)	+8,6 (p = 0,090)	0,99 [0,97; 1,02]; p = 0,5827												
Terapia	HR [95% CI], wartość p (dla porównania względem gemcytabiny i cisplatiny)	RMST (miesiące), wartość p	Wpływ na oczekiwaną długość życia po 30 miesiącach, %	Wspólny gamma HR [95% CI], wartość p																		
<b>Pembrolizumab + gemcytabina+ cisplatina</b>	0,99 [0,98; 1,00]; p = 0,0994	+0,668 (p = 0,090)	+8,6 (p = 0,090)	0,99 [0,97; 1,02]; p = 0,5827																		

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski									
		<p>zainteresowania. W przypadkach, w których dane dotyczące przeżycia (w tym krzywe Kaplana-Meiera) były niedostępne, skontaktowano się z autorami korespondencyjnymi w celu uzyskania niezbędnych informacji.</p> <p>Metodyka meta-analzy: Rekonstrukcję obserwacji czasu do zdarzenia przeprowadzono na podstawie danych wyodrębnionych z opublikowanych wykresów Kaplana-Meiera. Meta-analizę sieciową z zastosowaniem podejścia częstotliwościowego (ang. frequentist).</p> <p>Jednoetapową metaanalizę przeprowadzono przy użyciu modeli semiparametrycznych i nieparametrycznych. HR obliczono przy użyciu modeli proporcjonalnych założeń Coxa, z 95% CI. W pierwotnej analizie OS i PFS zastosowano marginalny model regresji Coxa.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Terapie stosowane w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych w tym chemioterapia gemcytabiną+cisplatyną, pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>	<table border="1" data-bbox="1014 280 2022 368"> <tr> <td data-bbox="1014 280 1227 368"><b>Durwalumab+gemcytabiną+cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1227 280 1431 368">0,99 [0,98; 1,00]; p = 0,1212</td> <td data-bbox="1431 280 1621 368">+1,195 (p = 0,168)</td> <td data-bbox="1621 280 1827 368">+18,3* (p = 0,168)</td> <td data-bbox="1827 280 2022 368">0,99 [0,96; 1,02]; p = 0,5687</td> </tr> </table> <p>RMST - ograniczony średni czas przeżycia (ang. restricted mean survival time)</p>					<b>Durwalumab+gemcytabiną+cisplatyna</b>	0,99 [0,98; 1,00]; p = 0,1212	+1,195 (p = 0,168)	+18,3* (p = 0,168)	0,99 [0,96; 1,02]; p = 0,5687
<b>Durwalumab+gemcytabiną+cisplatyna</b>	0,99 [0,98; 1,00]; p = 0,1212	+1,195 (p = 0,168)	+18,3* (p = 0,168)	0,99 [0,96; 1,02]; p = 0,5687								

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski																								
<p><b>Wang i wsp. 2024 [28]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych wraz z gemcytabiną i cisplatiną w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed i Web of Science, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji do czerwca 2024 roku.</p> <p>Przeгляд przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja – pacjenci z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym); - interwencja/komparator: gemcytabina i cisplatina, durwalumab+gemcytabina+ cisplatina, pembrolizumab+gemcytabina +cisplatina - punkty końcowe: OS i PFS; - badania randomizowane.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p>Metodyka meta-analizy: zebrano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera z badań TOPAZ-1 i KEYNOTE-966 oraz krzywe przeżycia dla gemcytabiny i cisplatyny ze wszystkich opublikowanych randomizowanych badań klinicznych. Dane na poziomie pacjenta zostały zrekonstruowane w celu</p>	<p>Do analizy włączono 12 badań randomizowanych, w tym dla durwalumabu – badanie TOPAZ-1 i dla pembrolizumabu – badanie KEYNOTE-966.</p> <p>W grupie pembrolizumab+gemcytabina+cisplatina pacjenci byli leczeni pembrolizumabem (200 mg w dniu 1.), gemcytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8.) i cisplatiną (25 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8.) co 21 dni. W grupie durwalumab+gemcytabina i cisplatina pacjenci byli leczeni durwalumabem (1500 mg w dniu 1.), gemcytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8.) i cisplatiną (25 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8.) co 21 dni. Chociaż obie grupy otrzymywały immunoterapię w połączeniu z chemioterapią, istniały pewne różnice. Pembrolizumab podawano przez maksymalnie 35 cykli, podczas gdy durwalumab podawano bez maksymalnego limitu. W badaniu KEYNOTE-966 nie było limitu na liczbę cykli gemcytabiny, ale w badaniu TOPAZ-1 ograniczono go do 8 cykli. Biorąc pod uwagę wkład leczenia podtrzymującego gemcytabiną w wyniki przeżycia, w opracowaniu zebrano również dane dotyczące przeżycia dla gemcytabiny+cisplatyny w zaawansowanym raku dróg żółciowych zgłaszane we wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych.</p> <p><b>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji i komparatora.</b></p> <p>Przed przeprowadzeniem porównań typu „head-to-head” zrekonstruowano dane na poziomie pacjenta z badań TOPAZ-1 i KEYNOTE-966, aby potwierdzić wykonalność metod użytych w tej analizie.</p> <p><b>Tabela 57. Pierwotne dane i zrekonstruowane dane na poziomie pacjenta dla pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [28].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Parametr, wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durwalumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla OS</b></td> <td><b>0,79 [0,66; 0,96], p=0,019</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab – oryginalny HR [95% CI] dla OS</b></td> <td><b>0,75 [0,63; 0,89], p=0,001</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla PFS</b></td> <td><b>0,76 [0,65; 0,90], p=0,001</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab – oryginalny HR [95% CI] dla PFS</b></td> <td><b>0,80 [0,66; 0,97], p=0,021</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b></td> <td>12,8 [11,2; 14,2] vs 11,4 [10,1; 12,6]</td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b></td> <td>12,8 [11,1; 14,0] vs 11,5 [10,1; 12,5]</td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b></td> <td>7,2 [6,7; 7,4] vs 5,8 [5,5; 6,7]</td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b></td> <td>7,2 [6,7; 7,4] vs 5,7 [5,6; 6,7]</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla OS</b></td> <td><b>0,84 [0,73; 0,96], p=0,011</b></td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab – oryginalny HR [95% CI] dla OS</b></td> <td><b>0,83 [0,72; 0,95], p=0,003</b></td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla PFS</b></td> <td>0,89 [0,75; 1,00], p=0,056</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Parametr, wartość p	<b>Durwalumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,79 [0,66; 0,96], p=0,019</b>	<b>Durwalumab – oryginalny HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,75 [0,63; 0,89], p=0,001</b>	<b>Durwalumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla PFS</b>	<b>0,76 [0,65; 0,90], p=0,001</b>	<b>Durwalumab – oryginalny HR [95% CI] dla PFS</b>	<b>0,80 [0,66; 0,97], p=0,021</b>	<b>Durwalumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,8 [11,2; 14,2] vs 11,4 [10,1; 12,6]	<b>Durwalumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,8 [11,1; 14,0] vs 11,5 [10,1; 12,5]	<b>Durwalumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	7,2 [6,7; 7,4] vs 5,8 [5,5; 6,7]	<b>Durwalumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	7,2 [6,7; 7,4] vs 5,7 [5,6; 6,7]	<b>Pembrolizumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,84 [0,73; 0,96], p=0,011</b>	<b>Pembrolizumab – oryginalny HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,83 [0,72; 0,95], p=0,003</b>	<b>Pembrolizumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla PFS</b>	0,89 [0,75; 1,00], p=0,056
Interwencja	Parametr, wartość p																										
<b>Durwalumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,79 [0,66; 0,96], p=0,019</b>																										
<b>Durwalumab – oryginalny HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,75 [0,63; 0,89], p=0,001</b>																										
<b>Durwalumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla PFS</b>	<b>0,76 [0,65; 0,90], p=0,001</b>																										
<b>Durwalumab – oryginalny HR [95% CI] dla PFS</b>	<b>0,80 [0,66; 0,97], p=0,021</b>																										
<b>Durwalumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,8 [11,2; 14,2] vs 11,4 [10,1; 12,6]																										
<b>Durwalumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,8 [11,1; 14,0] vs 11,5 [10,1; 12,5]																										
<b>Durwalumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	7,2 [6,7; 7,4] vs 5,8 [5,5; 6,7]																										
<b>Durwalumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	7,2 [6,7; 7,4] vs 5,7 [5,6; 6,7]																										
<b>Pembrolizumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,84 [0,73; 0,96], p=0,011</b>																										
<b>Pembrolizumab – oryginalny HR [95% CI] dla OS</b>	<b>0,83 [0,72; 0,95], p=0,003</b>																										
<b>Pembrolizumab – zrekonstruowany HR [95% CI] dla PFS</b>	0,89 [0,75; 1,00], p=0,056																										

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski																										
		<p>przeprowadzenia porównań typu „head-to-head” między grupami. Dane na poziomie pacjenta zrekonstruowano przy użyciu metod opisanych w raporcie Liu. Jakość odzyskanych danych na poziomie pacjenta oceniano, badając kształt krzywych przeżycia, wyniki przeżycia, wskaźniki przeżycia i współczynniki ryzyka (HR). Analizy porównawcze typu „mimic head-to-head” przeprowadzono przy użyciu metody jednoetapowej opisanej w badaniu Yapa. Zarówno OS, jak i PFS zostały wyznaczone jako główne punkty końcowe. Model regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa zastosowano do obliczenia współczynników ryzyka.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Terapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych w tym chemioterapia gemcytabiną+cisplatyną, pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>	<table border="1"> <tr> <td><b>Pembrolizumab – oryginalny HR [95% CI] dla PFS</b></td> <td><b>0,86 [0,75; 1,00], p=0,023</b></td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b></td> <td>12,7 [11,5; 13,6] vs 10,8 [9,9; 11,7]</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b></td> <td>12,7 [11,5; 13,6] vs 10,9 [9,9; 11,6]</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b></td> <td>6,5 [5,7; 6,9] vs 5,6 [5,1; 6,8]</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b></td> <td>6,5 [5,7; 6,9] vs 5,6 [5,1; 6,6]</td> </tr> </table> <p>Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli, uznano, że zrekonstruowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera i analizy regresji Coxa wykazały zadowalającą powtarzalność w porównaniu z pierwotnie opublikowanymi krzywymi i danymi. Następnie dane na poziomie pacjenta dotyczące gemcytabiny+cisplatyny zostały zrekonstruowane na podstawie innych zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych.</p> <p><u>Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)</u></p> <p>Przy uwzględnieniu zrekonstruowanych danych, wykazano że zastosowanie zarówno pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny jak względem durwalumabu+gemcytabiny+cisplatyny, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego jak również przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu.</p> <p><b>Tabela 58. Porównanie pośrednie skuteczności pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [28].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR [95% CI], wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna - OS</b></td> <td>1,02 [0,86; 1,21], p=0,83</td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna - PFS</b></td> <td>0,95 [0,81; 1,11]; p=0,53</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Dodatkowe analizy</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - OS</b></td> <td><b>0,84 [0,72; 0,98], p=0,023</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - PFS</b></td> <td>0,91 [0,80; 1,04], p=0,15</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - OS</b></td> <td><b>0,83 [0,74; 0,92], p=0,00074</b></td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs</b></td> <td><b>0,87 [0,77; 0,97], p=0,015</b></td> </tr> </tbody> </table>	<b>Pembrolizumab – oryginalny HR [95% CI] dla PFS</b>	<b>0,86 [0,75; 1,00], p=0,023</b>	<b>Pembrolizumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6] vs 10,8 [9,9; 11,7]	<b>Pembrolizumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6] vs 10,9 [9,9; 11,6]	<b>Pembrolizumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	6,5 [5,7; 6,9] vs 5,6 [5,1; 6,8]	<b>Pembrolizumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	6,5 [5,7; 6,9] vs 5,6 [5,1; 6,6]	Porównanie	HR [95% CI], wartość p	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna - OS</b>	1,02 [0,86; 1,21], p=0,83	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna - PFS</b>	0,95 [0,81; 1,11]; p=0,53	<b>Dodatkowe analizy</b>		<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - OS</b>	<b>0,84 [0,72; 0,98], p=0,023</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - PFS</b>	0,91 [0,80; 1,04], p=0,15	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - OS</b>	<b>0,83 [0,74; 0,92], p=0,00074</b>	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs</b>	<b>0,87 [0,77; 0,97], p=0,015</b>
<b>Pembrolizumab – oryginalny HR [95% CI] dla PFS</b>	<b>0,86 [0,75; 1,00], p=0,023</b>																												
<b>Pembrolizumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6] vs 10,8 [9,9; 11,7]																												
<b>Pembrolizumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla OS (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6] vs 10,9 [9,9; 11,6]																												
<b>Pembrolizumab vs placebo – zrekonstruowana mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	6,5 [5,7; 6,9] vs 5,6 [5,1; 6,8]																												
<b>Pembrolizumab vs placebo – oryginalna mediana [95% CI] dla PFS (miesiące)</b>	6,5 [5,7; 6,9] vs 5,6 [5,1; 6,6]																												
Porównanie	HR [95% CI], wartość p																												
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna - OS</b>	1,02 [0,86; 1,21], p=0,83																												
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna - PFS</b>	0,95 [0,81; 1,11]; p=0,53																												
<b>Dodatkowe analizy</b>																													
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - OS</b>	<b>0,84 [0,72; 0,98], p=0,023</b>																												
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - PFS</b>	0,91 [0,80; 1,04], p=0,15																												
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - OS</b>	<b>0,83 [0,74; 0,92], p=0,00074</b>																												
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs</b>	<b>0,87 [0,77; 0,97], p=0,015</b>																												

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski										
			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="1014 280 2036 312">gemcytabina+cisplatyna - PFS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1014 312 1675 392"><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (do 8 cykli chemioterapii) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- OS</b></td> <td data-bbox="1675 312 2036 392">0,89 [0,75; 1,05], p=0,15</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 392 1675 472"><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (do 8 cykli chemioterapii) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- PFS</b></td> <td data-bbox="1675 392 2036 472">0,90 [0,78; 1,05], p=0,18</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 472 1675 552"><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna (bez określonej maksymalnej liczny cykli gemcytabiny) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- OS</b></td> <td data-bbox="1675 472 2036 552">0,89 [0,79; 1,01], p=0,079</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 552 1675 632"><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna (bez określonej maksymalnej liczny cykli gemcytabiny) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- PFS</b></td> <td data-bbox="1675 552 2036 632">0,87 [0,76; 0,99], p=0,04</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1014 639 1939 663">*powyżej 8 cykli. OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu.</p> <p data-bbox="1014 691 2036 791">Przy uwzględnieniu zrekonstruowanych danych, wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna jak względem gemcytabiny+cisplatyny, wiąże się z istotnie statystycznie (p&lt;0,05) lepszym przeżyciem całkowitym jak również przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu.</p> <p data-bbox="1014 794 2036 871">W przypadku zastosowania durwalumabu +gemcytabina+cisplatyna względem gemcytabiny cisplatyny wykazano jedynie istotnie statystycznie lepsze przeżycie całkowite; w przypadku przeżycie wolnego od progresji choroby lub zgonu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.</p> <p data-bbox="1014 874 2036 951">Ani grupa leczona durwalumabem, ani grupa leczona pembrolizumabem nie wykazywały statystycznie lepszej skuteczności w zakresie OS w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie podtrzymujące gemcytabiną; jedynie w przypadku pembrolizumabu wykazano istotną statystycznie korzyść w zakresie PFS.</p>	gemcytabina+cisplatyna - PFS		<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (do 8 cykli chemioterapii) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- OS</b>	0,89 [0,75; 1,05], p=0,15	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (do 8 cykli chemioterapii) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- PFS</b>	0,90 [0,78; 1,05], p=0,18	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna (bez określonej maksymalnej liczny cykli gemcytabiny) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- OS</b>	0,89 [0,79; 1,01], p=0,079	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna (bez określonej maksymalnej liczny cykli gemcytabiny) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- PFS</b>	0,87 [0,76; 0,99], p=0,04
gemcytabina+cisplatyna - PFS													
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (do 8 cykli chemioterapii) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- OS</b>	0,89 [0,75; 1,05], p=0,15												
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (do 8 cykli chemioterapii) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- PFS</b>	0,90 [0,78; 1,05], p=0,18												
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna (bez określonej maksymalnej liczny cykli gemcytabiny) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- OS</b>	0,89 [0,79; 1,01], p=0,079												
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna (bez określonej maksymalnej liczny cykli gemcytabiny) vs gemcytabina+cisplatyna (terapia podtrzymująca)*- PFS</b>	0,87 [0,76; 0,99], p=0,04												
<p data-bbox="199 1078 365 1129"><b>Xu i wsp. 2025 [29]</b></p> <p data-bbox="199 1158 365 1262"><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p data-bbox="398 1078 636 1262"><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności systemowych opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych.</p>	<p data-bbox="680 967 981 1015"><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed i Web of Science.</p> <p data-bbox="680 1042 981 1169">Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p data-bbox="680 1197 981 1374"><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja – pacjenci z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, leczeni systemowo w ramach I linii, schematami uwzględniającymi</p>	<p data-bbox="1014 967 1995 1062">Do analizy włączono 7 badań randomizowanych, w tym dla durwalumabu – badanie TOPAZ-1 i dla pembrolizumabu – badanie KEYNOTE-966. Pozostałe badania dotyczyły zastosowania następujących schematów w porównaniu z gemcytabiną+cisplatyną: gemcytabina, gemcytabina+cisplatyna, S-1+gemcytabina, nab-paklitaksel+gemcytabina+cisplatyna, UNC-1031+cisplatyna.</p> <p data-bbox="1088 1090 1962 1137"><b>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do porównania wnioskowanej interwencji i komparatora.</b></p> <p data-bbox="1406 1165 1641 1189"><u>Przeżycie całkowite (OS)</u></p> <p data-bbox="1014 1225 2036 1369"><b>Tabela 59. Porównanie skuteczności pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, oraz porównanie obu ww. opcji względem gemcytabiny i cisplatyny w zakresie przeżycia całkowitego [29].</b></p>										

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski																
		<p>gemcytabinę+cisplatynę; - badania randomizowane III fazy, w postaci publikacji pełnotekstowych lub abstraktów; - badania uwzględniające ocenę OS i PFS.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Metodyka meta-analzy:</u> Do porównania zastosowano metaanalizę sieciową w ramach podejścia częstotliwościowego, model efektów losowych. Tabele ligowe i wykresy leśne (forest-plot) uzyskano w procesie estymacji sieciowej odwrotnej transformacji. Do oceny heterogeniczności między projektami badań i w ich obrębie wykorzystano test Cochrane Q, a do ilościowego określenia heterogeniczności zastosowano statystyki I2. Ranking skuteczności terapii opracowano na podstawie wyniku P (p-score).</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Terapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych w tym chemioterapia gemcytabiną+cisplatyną, pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>HR [95% CI], wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td><b>0,83 [0,72; 0,95], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td><b>0,80 [0,66; 0,98], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td>0,97 [0,76; 1,23], p&gt;0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny względem gemcytabiny+cisplatyny, wiąże się z istotnie statystycznie (p&lt;0,05) lepszym przeżyciem całkowitym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) pomiędzy zastosowaniem pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny względem durwalumabu+gemcytabiny+cisplatyny w zakresie przeżycia całkowitego. W rankingu skuteczności terapii durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (p-score: 0,7891) uzyskał wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą terapią niż pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna (p-score: 0,7370).</p> <p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)</u></p> <p><b>Tabela 60. Porównanie skuteczności pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, oraz porównanie obu ww. opcji względem gemcytabiny i cisplatyny w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [29].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>HR [95% CI], wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td><b>0,86 [0,75; 0,99], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td><b>0,75 [0,63; 0,89], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td>0,87 [0,70; 1,09], p&gt;0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykazano że zastosowanie pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny względem gemcytabiny+cisplatyny, wiąże się z istotnie statystycznie (p&lt;0,05) lepszym przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) pomiędzy zastosowaniem pembrolizumabu+gemcytabiny+cisplatyny względem durwalumabu+gemcytabiny+cisplatyny w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. W rankingu skuteczności terapii durwalumab+gemcytabina+cisplatyna (p-score: 0,8781) uzyskał wyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą terapią niż pembrolizumabu+gemcytabina+cisplatyna (p-</p>	Interwencja	HR [95% CI], wartość p	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,83 [0,72; 0,95], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,80 [0,66; 0,98], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	0,97 [0,76; 1,23], p>0,05	Interwencja	HR [95% CI], wartość p	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,86 [0,75; 0,99], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,75 [0,63; 0,89], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	0,87 [0,70; 1,09], p>0,05
Interwencja	HR [95% CI], wartość p																		
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,83 [0,72; 0,95], p&lt;0,05</b>																		
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,80 [0,66; 0,98], p&lt;0,05</b>																		
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	0,97 [0,76; 1,23], p>0,05																		
Interwencja	HR [95% CI], wartość p																		
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,86 [0,75; 0,99], p&lt;0,05</b>																		
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,75 [0,63; 0,89], p&lt;0,05</b>																		
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna</b>	0,87 [0,70; 1,09], p>0,05																		

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski								
<p><b>Vitale i wsp. 2024 [30]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR 2: umiarkowana)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności stosowania immunoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych względem standardowej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library CENTRAL, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji.</p> <p>Przegląd i meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania III fazy przeprowadzone w populacji dorosłych (&gt;18 lat) pacjentów z rakiem dróg żółciowych i dotyczące porównania zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny+cisplatyny w I linii leczenia; - uwzględniano następujące punkty końcowe: PFS i ogólną odpowiedź na leczenie (ORR)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p>Metodyka meta-analizy: Na podstawie poszczególnych badań obliczono ich wartości HR i 95% CI. Następnie oszacowano łączny logarytm HR [ln(HR)] i 95% CI, stosując metodę</p>	<p>score: 0,6369).</p> <p>Do analizy włączono 2 badania III fazy: badanie TOPAZ-1 dla durwalumabu i badanie KEYNOTE-966 dla pembrolizumabu.</p> <p>Nie odnotowano istotnej heterogenności badań.</p> <p><b>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji i komparatora.</b></p> <p>W badaniach wzięło udział łącznie 1754 uczestników. Stwierdzono, że heterogeniczność wybranych badań była nieistotna (<math>p = 0,78</math>; <math>\tau^2 = 0</math>, <math>I^2 = 0\%</math>). Wyniki oszacowania modelu i wykres leśny sugerowały, że test ogólnego efektu był istotny (<math>Z = -3,51</math>; <math>p &lt; 0,01</math>) statystycznie na korzyść immunoterapii.</p> <p><b>Tabela 61. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, względem gemcytabiny i cisplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – ogólny efekt terapii [30].</b></p> <table border="1" data-bbox="1014 810 2031 1083"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 810 1570 847">Terapia</th> <th data-bbox="1570 810 2031 847">HR [95% CI], wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1014 847 1570 943"><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1570 847 2031 943"><b>0,83 [0,72; 0,95], <math>p &lt; 0,05</math></b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 943 1570 1002"><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1570 943 2031 1002"><b>0,80 [0,66; 0,97], <math>p &lt; 0,05</math></b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1002 1570 1083"><b>Meta-analiza: durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1570 1002 2031 1083"><b>0,82 [0,73; 0,92], <math>p &lt; 0,05</math></b></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Przeżycie wolne od presji choroby lub zgonu (PFS)</u></p> <p><b>Tabela 62. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, względem gemcytabiny i cisplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu [30].</b></p>	Terapia	HR [95% CI], wartość p	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,83 [0,72; 0,95], <math>p &lt; 0,05</math></b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,80 [0,66; 0,97], <math>p &lt; 0,05</math></b>	<b>Meta-analiza: durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,82 [0,73; 0,92], <math>p &lt; 0,05</math></b>
Terapia	HR [95% CI], wartość p										
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,83 [0,72; 0,95], <math>p &lt; 0,05</math></b>										
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,80 [0,66; 0,97], <math>p &lt; 0,05</math></b>										
<b>Meta-analiza: durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,82 [0,73; 0,92], <math>p &lt; 0,05</math></b>										

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski													
			Terapia	HR [95% CI], wartość p												
		<p>odwrotnej wariacji. Heterogeniczność między badaniami oceniono, stosując estymator tau-kwadrat (t2) poprzez ocenę metody Paule'a-Mandela. Dodatkowo wykonano test Cochrane Q i I2. Ze względu na niewielką liczbę badań przeprowadzono meta-analizę z zastosowaniem modelu efektów stałych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u>                      Immunoterapie stosowane w I linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych w tym chemioterapia gemcytabiną+cisplatyną, pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>	<table border="1"> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td><b>-0,14 [-0,57; -0,01], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td><b>-0,29 [-0,46; -0,12], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Meta-analiza: durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td><b>-0,20 [-0,30; -0,09], p&lt;0,05</b></td> </tr> </table>	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>-0,14 [-0,57; -0,01], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>-0,29 [-0,46; -0,12], p&lt;0,05</b>	<b>Meta-analiza: durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>-0,20 [-0,30; -0,09], p&lt;0,05</b>							
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>-0,14 [-0,57; -0,01], p&lt;0,05</b>															
<b>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>-0,29 [-0,46; -0,12], p&lt;0,05</b>															
<b>Meta-analiza: durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>-0,20 [-0,30; -0,09], p&lt;0,05</b>															
			<p>Wyniki meta-analiza jak i indywidualnych badań wskazują, że zastosowanie immunoterapii (durwalumabu, pembrolizumabu) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny jest istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie PFS.</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie:</u></p> <p><b>Tabela 63. Pembrolizumab i durwalumab, stosowane w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, względem gemcytabiny i cisplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – odpowiedź na leczenie [30].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</th> <th>Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)</b></td> <td>156 (29%) vs 152 (28%)</td> <td>91 (26,7%) vs 64 (18,7%)</td> </tr> <tr> <td><b>Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)</b></td> <td>14 (3%) vs 9 (2%)</td> <td>7 (2,1%) vs 2 (0,6%)</td> </tr> <tr> <td><b>Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)</b></td> <td>142 (27%) vs 143 (27%)</td> <td>84 (24,6%) vs 62 (18,1%)</td> </tr> </tbody> </table>		Punkt końcowy	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna	<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)</b>	156 (29%) vs 152 (28%)	91 (26,7%) vs 64 (18,7%)	<b>Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)</b>	14 (3%) vs 9 (2%)	7 (2,1%) vs 2 (0,6%)	<b>Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)</b>	142 (27%) vs 143 (27%)	84 (24,6%) vs 62 (18,1%)
Punkt końcowy	Pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna														
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)</b>	156 (29%) vs 152 (28%)	91 (26,7%) vs 64 (18,7%)														
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)</b>	14 (3%) vs 9 (2%)	7 (2,1%) vs 2 (0,6%)														
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)</b>	142 (27%) vs 143 (27%)	84 (24,6%) vs 62 (18,1%)														
			<p>Zaobserwowano trend na korzyść immunoterapii w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.</p>													

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski														
<p><b>Mauro i wsp. 2024 [31]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena i interpretacja skuteczności immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych w kontekście przeżycia całkowitego.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE, EMBASE, CENTRAL oraz Web of Science, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji do listopada 2023 roku; - dodatkowo przeanalizowano ręcznie referencje z przeglądów, abstraktów konferencyjnych (ze stron ASCO, ESMO, ILCA).</p> <p>Przegląd i meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania randomizowane, III fazy, przeprowadzone w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, dotyczące zastosowania anty-PD-L1/PD-1 w skojarzeniu z chemioterapią; - badania raportujące wyniki z zakresu OS i PFS; - badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - terapie anty-PD-L1/PD-1 stosowane w skojarzeniu z innymi lekami niż chemioterapeutyczne; - badania, w których nie raportowano punktów końcowych będących przedmiotem zainteresowania; - duplikaty badań.</p> <p>Metodyka meta-analzy:</p>	<p>Do analizy włączono 2 badania RCT fazy III, w których oceniano gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatynę plus inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (durwalumab – badanie TOPAZ-1 i pembrolizumab – badanie KEYNOTE-966).</p> <p><u>Przeżycie całkowite (OS)</u></p> <p>W badaniu TOPAZ-1 różnica RMST zaczęła się w pobliżu zera i stopniowo wzrastała po sześciu miesiącach, osiągając około 60 dni pod koniec 30-miesięcznego okresu, co wskazuje na stopniowo rosnącą korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie w badaniu KEYNOTE-966 różnica RMST zaczęła się w pobliżu zera i stale wzrastała, osiągając około 40 dni pod koniec 30 miesięcy.</p> <p><b>Tabela 64. Wyniki meta-analzy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite [31].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Parametr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – OS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b></td> <td>13,60 (7,76) vs 12,54 (7,73)</td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b></td> <td>13,52 (7,92) vs 12,21 (7,22)</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b></td> <td><b>1,15 [0,22; 2,08], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b></td> <td><b>1,31 [0,18; 2,45], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b></td> <td><b>1,21 [0,49; 1,93], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 30 miesiącach – MD [95% CI]</b></td> <td><b>1,72 [0,83; 2,60], p&lt;0,05</b></td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	Parametr	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – OS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	13,60 (7,76) vs 12,54 (7,73)	<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	13,52 (7,92) vs 12,21 (7,22)	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,15 [0,22; 2,08], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,31 [0,18; 2,45], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,21 [0,49; 1,93], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 30 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,72 [0,83; 2,60], p&lt;0,05</b>
			Terapia	Parametr													
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – OS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	13,60 (7,76) vs 12,54 (7,73)																
<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	13,52 (7,92) vs 12,21 (7,22)																
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,15 [0,22; 2,08], p&lt;0,05</b>																
<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,31 [0,18; 2,45], p&lt;0,05</b>																
<b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,21 [0,49; 1,93], p&lt;0,05</b>																
<b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w OS po 30 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,72 [0,83; 2,60], p&lt;0,05</b>																

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski												
		<p>Aby ocenić bezwzględną korzyść leczenia schematami opartymi na immunoterapii w połączeniu z gemcytabiną+cisplatyną w porównaniu z samą gemcytabiną+cisplatyną pod względem OS i PFS przy użyciu analizy ograniczonego średniego czasu przeżycia (RMST), wykorzystano dane z najnowszej analizy eksploracyjnej badania TOPAZ-1 przeprowadzonej 25 lutego 2022 r., która obejmowała dodatkowe 6,5 miesiąca obserwacji. Włączono również opublikowane dane z badania KEYNOTE-966.</p> <p>W przypadku obliczonych RMST zastosowano stały czas (tau) 24 miesiące lub ostatnią obserwację krótszą niż 24 miesiące, wraz z odpowiadającymi im 95% CI. 24-miesięczne RMST i ich błędy standardowe zmetaanalizowano przy użyciu metody odwrotnej wariancji. Do oszacowania średnich ważonych 24-miesięcznych RMST i średnich różnic między grupą leczoną i kontrolną zastosowano zarówno modele efektów wspólnych, jak i losowych. Heterogeniczność między badaniami oceniono przy użyciu statystyki Q Cochran i statystyki I<sup>2</sup>. Ponadto obliczono statystykę τ<sup>2</sup> w celu ilościowego określenia zmienności między badaniami. NNT z odpowiednim 95% CI obliczono dla każdego badania po 24 miesiącach. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla szacowanego 30-miesięcznego</p>	<p>MD – średnia różnica; RMST - ograniczony średni czas przeżycia (ang. restricted mean survival time)</p> <p>Wyniki meta-analizy jak i indywidualnych badań wskazują, że zastosowanie immunoterapii (durwalumabu, pembrolizumabu) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny jest istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie przeżycia całkowitego.</p> <p>Meta-analiza badań KEYNOTE-966 i TOPAZ-1 wykazała korzyść w zakresie OS (RR &lt; 1) we wszystkich wstępnie określonych subpopulacjach pacjentów, w tym według płci, wieku i stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1). Podobnie wyniki pozostały spójne, gdy oceniano je na podstawie regionu (Azja lub reszta świata), lokalizacji guza pierwotnego (grogi żółciowe zewnątrzwątrobowe, zewnątrzwątrobowe, pęcherzyk żółciowy) i stadium zaawansowania choroby (choroba zaawansowana miejscowo lub przerzutowa), chociaż występowała pewna heterogeniczność pomiędzy badaniami w zależności od lokalizacji guza i stadium choroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)</u></p> <p><b>Tabela 65. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu [31].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Parametr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – PFS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b></td> <td>8,51 (8,54) vs 7,49 (7,56)</td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - PFS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b></td> <td>8,10 (6,74) vs 6,56 (4,82)</td> </tr> <tr> <td><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b></td> <td><b>1,02 [0,06; 1,99], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b></td> <td><b>1,54 [0,66; 2,42], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td><b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+</b></td> <td><b>1,31 [0,66; 1,96], p&lt;0,05</b></td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	Parametr	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – PFS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	8,51 (8,54) vs 7,49 (7,56)	<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - PFS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	8,10 (6,74) vs 6,56 (4,82)	<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,02 [0,06; 1,99], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,54 [0,66; 2,42], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+</b>	<b>1,31 [0,66; 1,96], p&lt;0,05</b>
Terapia	Parametr														
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – PFS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	8,51 (8,54) vs 7,49 (7,56)														
<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - PFS po 24 miesiącach oszacowany metodą RMST, miesiące (SD)</b>	8,10 (6,74) vs 6,56 (4,82)														
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,02 [0,06; 1,99], p&lt;0,05</b>														
<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>	<b>1,54 [0,66; 2,42], p&lt;0,05</b>														
<b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+</b>	<b>1,31 [0,66; 1,96], p&lt;0,05</b>														

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski														
		<p>OS.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u>                      Immunoterapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych w tym chemioterapia gemcytabiną+cisplatyną, pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>	<table border="1" data-bbox="1014 280 2031 339"> <tr> <td data-bbox="1014 280 1570 339"><b>cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b></td> <td data-bbox="1570 280 2031 339"></td> </tr> </table> <p>MS – średnia różnica; RMST - ograniczony średni czas przeżycia (ang. restricted mean survival time)</p> <p>Wyniki meta-analizy jak i indywidualnych badań wskazują, że zastosowanie immunoterapii (durwalumabu, pembrolizumabu) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny jest istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu.</p>	<b>cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>													
<b>cisplatyna – średnia różnica w PFS po 24 miesiącach – MD [95% CI]</b>																	
<p><b>Wang i wsp. 2025 [32]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: umiarkowana)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u>                      Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii stosowanej wraz z chemioterapią względem samej chemioterapii w leczeniu raku dróg żółciowych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u>                      - PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, Scopus, EMBASE, oraz Web of Science, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji do października 2024 roku.</p> <p>Przegląd i meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u>                      -populacja: pacjenci z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych;                      - interwencja i grupa kontrolna: porównanie inhibitorów PD-1/PD-L1 stosowanych wraz z chemioterapią względem samej chemioterapii;                      - punkty końcowe główne: PFS, OS, dodatkowe: odpowiedź na leczenie i zdarzenia niepożądane;                      - badania: randomizowane, III</p>	<p>Do analizy włączono 2 badania RCT fazy III, w których oceniano gemcytabiną+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatynę plus inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (durwalumab – badanie TOPAZ-1 i pembrolizumab – badanie KEYNOTE-966).</p> <p><u>Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej.</u></p> <p><b>Tabela 66. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej, z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej [32].</b></p> <table border="1" data-bbox="1014 927 2031 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 927 1570 962">Terapia</th> <th data-bbox="1570 927 2031 962">Parametr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1014 962 2031 997"><b>Przeżycie całkowite (OS) – HR [95% CI] – model efektów stałych</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 997 1570 1098"><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1570 997 2031 1098"><b>0,86 [0,75; 0,98], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1098 1570 1157"><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1570 1098 2031 1157"><b>0,76 [0,64; 0,91], p&lt;0,05</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1157 1570 1238"><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1570 1157 2031 1238"><b>0,82 [0,74; 0,91], p=0,0003 Średnia różnica mediany OS [95% CI]: 1,70 miesiąca [1,51; 1,90]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1014 1238 2031 1297"><b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – HR [95% CI] – model efektów stałych</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1297 1570 1358"><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b></td> <td data-bbox="1570 1297 2031 1358"><b>0,85 [0,75; 0,97], p&lt;0,05</b></td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	Parametr	<b>Przeżycie całkowite (OS) – HR [95% CI] – model efektów stałych</b>		<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b>	<b>0,86 [0,75; 0,98], p&lt;0,05</b>	<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,76 [0,64; 0,91], p&lt;0,05</b>	<b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,82 [0,74; 0,91], p=0,0003 Średnia różnica mediany OS [95% CI]: 1,70 miesiąca [1,51; 1,90]</b>	<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – HR [95% CI] – model efektów stałych</b>		<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b>	<b>0,85 [0,75; 0,97], p&lt;0,05</b>
Terapia	Parametr																
<b>Przeżycie całkowite (OS) – HR [95% CI] – model efektów stałych</b>																	
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b>	<b>0,86 [0,75; 0,98], p&lt;0,05</b>																
<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,76 [0,64; 0,91], p&lt;0,05</b>																
<b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	<b>0,82 [0,74; 0,91], p=0,0003 Średnia różnica mediany OS [95% CI]: 1,70 miesiąca [1,51; 1,90]</b>																
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – HR [95% CI] – model efektów stałych</b>																	
<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b>	<b>0,85 [0,75; 0,97], p&lt;0,05</b>																

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski	
		<p>fazy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania na zwierzętach, przeglądy, meta-analizy, opisy przypadków.</p> <p>Metodyka meta-analizy: Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu heterogeniczności I2. Błąd publikacji oceniano poprzez wizualną inspekcję wykresu lejkowego.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Immunoterapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych: pembrolizumabem+gemcytabiną +cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną +cisplatyną.</p>	<p><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p><b>0,75 [0,63; 0,89], p&lt;0,05</b></p>
			<p><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p><b>0,81 [0,73; 0,90], p&lt;0,0001</b> <b>Średnia różnica mediany PFS [95% CI]: 1,20 miesiąca [0,61; 1,79]</b></p>
			<p><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna - zbiorcza analiza wszystkich wskaźników przeżycia</b></p>	<p><b>0,82 [0,76; 0,88], p&lt;0,00001</b></p>
			<p><b>Obiektywna odpowiedź na leczenia (ORR) – RR [95% CI] – model efektów losowych</b></p>	
			<p><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b></p>	<p>1,03 [0,85; 1,25], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p><b>1,43 [1,08; 1,90], p&lt;0,05</b></p>
			<p><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p>1,20 [0,87; 1,65], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Wskaźnik kontroli choroby (DCR) – RR [95% CI] – model efektów stałych</b></p>	
			<p><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b></p>	<p>0,99 [0,92; 1,06], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p>1,03 [0,97; 1,10], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p>1,01 [0,96; 1,06], P&gt;0,05</p>
			<p><b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – RR [95% CI] – model efektów stałych</b></p>	
			<p><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b></p>	<p>1,56 [0,68; 3,58], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p>3,53 [0,74; 16,88], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b></p>	<p>1,92 [0,93; 3,96], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) – RR [95% CI] – model efektów losowych</b></p>	
			<p><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b></p>	<p>1,00 [0,82; 1,22], p&gt;0,05</p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski	
			<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	1,37 [1,02; 1,83], p>0,05
			<b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	1,15 [0,84; 1,56], p>0,05
			<b>Stabilizacja choroby (SD) – RR [95% CI] – model efektów stałych</b>	
			<b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna</b>	0,97 [0,85; 1,10], p>0,05
			<b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	0,92 [0,81; 1,03], p>0,05
			<b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	0,94 [0,86; 1,03], p>0,05
			<b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna – ogólnie wszystkie kategorie odpowiedzi na leczenie</b>	1,03 [0,96; 1,08], p>0,05
			RR –risk ratio.	
			Wyniki meta-analizy jak i indywidualnych badań wskazują, że zastosowanie immunoterapii (durwalumabu, pembrolizumabu) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny jest istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu.	
			W przypadku OS wykazano tendencję do na korzyść immunoterapii w niemal wszystkich podgrupach, przy czym stan choroby (lokalnie zaawansowany) potencjalnie stanowił czynnik sprzyjający dla immunoterapii. Podobnie, w przypadku PFS również wykazano tendencję na korzyść immunoterapii w niemal wszystkich podgrupach, przy czym wiek (<65 lat), region geograficzny (Azja), miejsce pochodzenia (pozawątrobowe) i stan choroby (lokalnie zaawansowany) zostały uznane za czynniki sprzyjające immunoterapii.	
			Wyniki meta-analizy jak i indywidualnych badań wskazują (poza istotnie statystycznie większym wskaźnikiem obiektywnej odpowiedzi w przypadku durwalumabu), że zastosowanie immunoterapii (durwalumabu, pembrolizumabu) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem samej gemcytabiny i cisplatyny wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie możliwości uzyskania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie, w tym: obiektywnej odpowiedzi, wskaźnika kontroli choroby, całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi jak również stabilizacji choroby. Podobnie średni czas do uzyskania odpowiedzi (MD: -0,55 [-1,63, 0,53] miesiące, P = 0,32) i średni czas trwania odpowiedzi (MD: 0,86 [-0,41, 2,14] miesiące, P = 0,18) były również porównywalne między	

immunoterapią+chemioterapią względem samej chemioterapii.

Profil bezpieczeństwa

**Tabela 67. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – ogólny profil bezpieczeństwa (model efektów stałych, chyba, że zaznaczono inaczej) [32].**

Punkt końcowy	RR [95% CI]
<b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna</b>	
Wszystkie zdarzenia niepożądane	1,00 [0,98; 1,01], p=0,40
Zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia nasilenia	1,00 [0,96; 1,04], p=0,94
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	1,01 [0,98; 1,03], p=0,69
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem 3-5 stopnia nasilenia	1,00 [0,94; 1,07], p=1,00
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*	<b>2,13 [1,25; 3,64], p=0,005</b>
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-5 stopnia nasilenia	<b>1,78 [1,11; 2,85], p=0,05</b>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,69 [0,48; 1,00], p=0,05
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu	2,52 [0,79; 7,99], p=0,12
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	0,86 [0,65; 1,15], p=0,31
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii	0,91 [0,63; 1,33], p=0,63
<b>Pembrolizumab +gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna (dane z suplementu)</b>	
Wszystkie zdarzenia niepożądane	0,99 [0,98; 1,00], p>0,05
Zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia nasilenia	1,01 [0,96; 1,06], p>0,05

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski	
			Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	0,99 [0,96; 1,02], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem 3-5 stopnia nasilenia	1,02 [0,95; 1,11], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*	<b>1,71 [1,30; 2,24], p&lt;0,05</b>
			Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-5 stopnia nasilenia	<b>1,82 [1,08; 3,06], p&lt;0,05</b>
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	<b>0,62 [0,40; 0,96], p&lt;0,05</b>
			Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu	2,68 [0,72; 10,05], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	0,90 [0,58; 1,40], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii	1,29 [0,65; 2,57], p>0,05
			<b>Durwalumab +gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna (dane z suplementu)</b>	
			Wszystkie zdarzenia niepożądane	1,00 [0,98; 1,02], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia nasilenia	0,98 [0,90; 1,06], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	1,03 [0,98; 1,08], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem 3-5 stopnia nasilenia	0,96 [0,85; 1,08], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*	<b>2,96 [1,71; 5,12], p&lt;0,05</b>
			Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-5 stopnia nasilenia	1,61 [0,53; 4,88], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,94 [0,45; 1,96], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu	2,02 [0,18; 22,15], p>0,05
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	0,83 [0,57; 1,21], p>0,05

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski				
			<table border="1" data-bbox="1014 280 2031 360"> <tr> <td data-bbox="1014 280 1572 360"><b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii</b></td> <td data-bbox="1572 280 2031 360">0,78 [0,49; 1,22], p&gt;0,05</td> </tr> </table> <p data-bbox="1317 363 1727 387">RR – rate ratio; * model efektów losowych.</p> <p data-bbox="1014 419 2031 834">W grupie stosującej immunoterapię+chemioterapię odnotowano istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem (RR: 2,13 [1,25, 3,64], P = 0,005) oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3-5 stopnia nasilenia (RR: 1,78 [1,11, 2,85], P = 0,02). Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do przerwania leczenia była podobna w obu grupach. W analizie zdarzeń niepożądanych o dowolnej przyczynie, w grupie immunoterapii+chemioterapii odnotowano częstsze występowanie gorączki o dowolnym stopniu nasilenia, wysypki, świądu oraz gorączki o stopniu nasilenia 3–5. Natomiast w grupie samej chemioterapii odnotowano częstsze występowanie bólu brzucha o dowolnym stopniu nasilenia, podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższonego stężenia bilirubiny we krwi oraz bólu brzucha o stopniu nasilenia 3–5. W analizie działań niepożądanych, w grupie leczonej immunoterapią+chemioterapią częściej występowała gorączka dowolnego stopnia nasilenia, wysypka, świąd, niedoczynność tarczycy i leukopenia. Natomiast w grupie chemioterapii częściej występowała astenia dowolnego stopnia nasilenia.</p> <p data-bbox="1014 863 2031 938">W analizie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w grupie immunoterapii+chemioterapii częściej występowała niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia, zapalenie płuc, ciężkie reakcje skórne oraz ciężkie reakcje skórne stopnia 3–5 nasilenia.</p>	<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii</b>	0,78 [0,49; 1,22], p>0,05		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii</b>	0,78 [0,49; 1,22], p>0,05						
<p data-bbox="203 1082 358 1129"><b>Whaley i wsp. 2025 [33]</b></p> <p data-bbox="203 1158 358 1262"><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p data-bbox="398 1042 636 1297"><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności immunochemioterapii względem samej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych i określenie wpływu ekspresji PD-L1 na uzyskane wyniki.</p>	<p data-bbox="680 954 981 1129"><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Library, oraz Web of Science, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji do listopada 2023 roku.</p> <p data-bbox="680 1158 981 1286">Przegląd i meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p data-bbox="680 1315 981 1390"><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja: pacjenci z</p>	<p data-bbox="1014 954 2031 1029">Do analizy włączono 56 badań, w tym siedem dotyczących zastosowania ICI+chemioterapia (dwa, w których oceniano gemcytabinę+cisplatynę z gemcytabiną+cisplatynę plus inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (durwalumab – badanie TOPAZ-1 i pembrolizumab – badanie KEYNOTE-966)).</p> <p data-bbox="1014 1058 2031 1106">Z uwagi na cel analizy klinicznej poniżej przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski z przeglądu dotyczące zastosowania wnioskowanej interwencji w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych.</p> <p data-bbox="1420 1134 1626 1158"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p data-bbox="1014 1187 2031 1289"><b>Tabela 68. Wyniki meta-analizy dotyczące porównania pembrolizumabu i durwalumabu, stosowanych w terapii skojarzonej, z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych – przeżycie całkowite [33].</b></p> <table border="1" data-bbox="1014 1302 2031 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 1302 1572 1334">Terapia</th> <th data-bbox="1572 1302 2031 1334">HR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1014 1334 2031 1385"><b>Subpopulacja z ekspresją PD-L1 ≥1%</b></td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	HR [95% CI]	<b>Subpopulacja z ekspresją PD-L1 ≥1%</b>	
Terapia	HR [95% CI]						
<b>Subpopulacja z ekspresją PD-L1 ≥1%</b>							

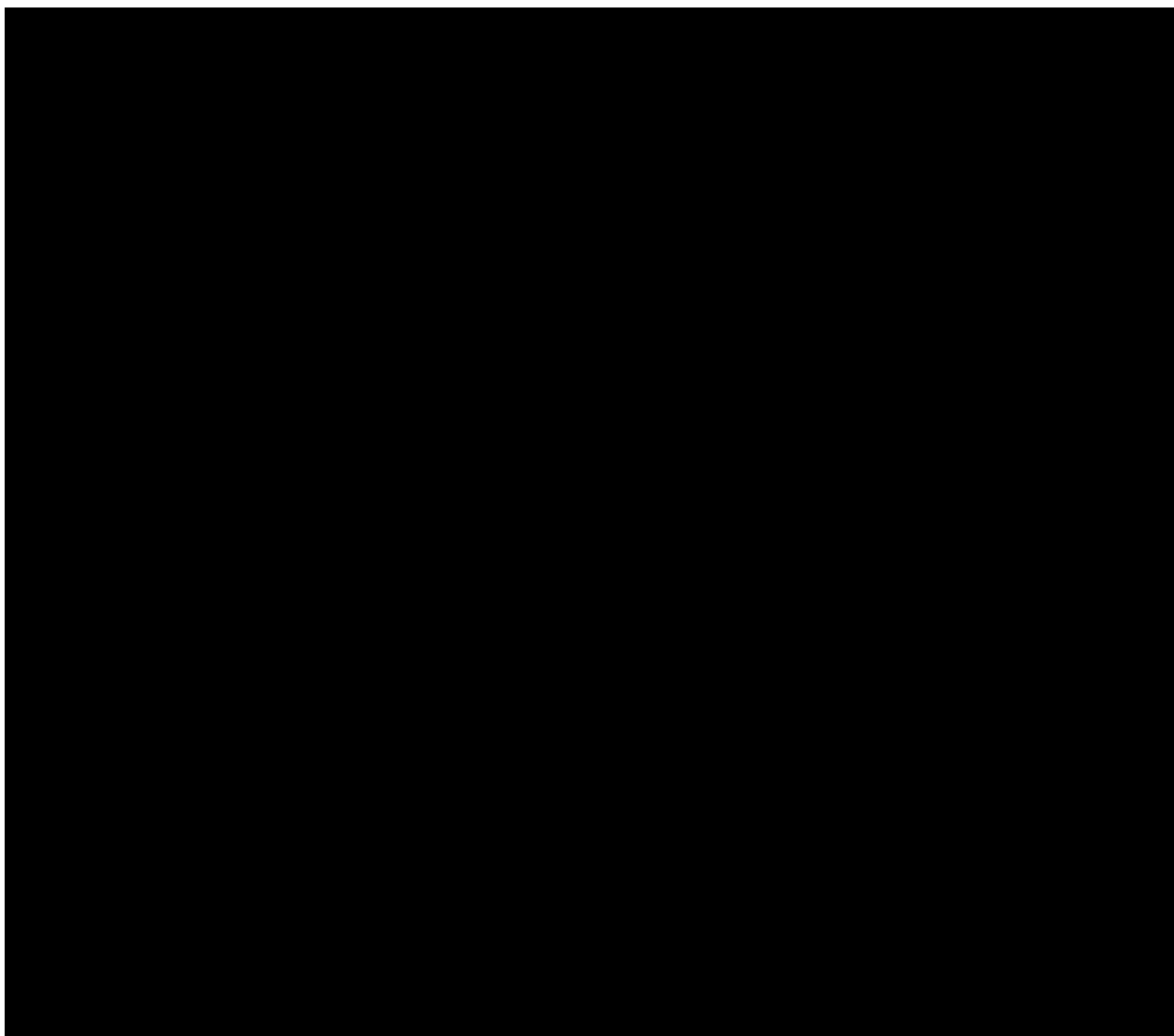
Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski	
		<p>zaawansowanym rakiem dróg żółciowych; - badania kliniczne i obserwacyjne, z co najmniej 10 uczestnikami, w których poziom ekspresji PD-L1 oceniano metodą IHC, podając wynik proporcjonalnego wyniku dla guza (TPS; ang. Tumor Proportional Score) lub połączony wynik dodatni (CPS; ang. Combined Positive Score). W przypadku, gdy zgłoszono zarówno TPS, jak i CPS, do analizy użyto najwyższego poziomu ekspresji PD-L1; - aby ocenić rolę PD-L1 jako predyktora odpowiedzi na chemioterapię+ICI, uwzględniono badania kliniczne, w których uczestnicy byli leczeni chemioterapią+ICI, oraz wyniki analizy podgrup w zależności od ekspresji PD-L1. Włączone badania musiały obejmować co najmniej 10 osób. Parametrami oceny roli PD-L1 jako predyktora odpowiedzi na chemioterapię ICI były: całkowite przeżycie (OS) z wykorzystaniem zgłoszonych współczynników ryzyka (HR) oraz obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - wykluczono badania, w których wykazano obecność PD-L1 przy użyciu innych metod niż TPS/CPS lub podano wartości mediany.</p> <p>Metodyka meta-analizy: W meta-analizie zastosowano</p>	<p><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS</b></p>	<p>0,85 [0,72; 1,00], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS</b></p>	<p>0,78 [0,61; 1,00], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS</b></p>	<p><b>0,83 [0,72; 0,95], p&lt;0,01</b></p>
			<p><b>Subpopulacja z ekspresją PD-L1 &lt;1%</b></p>	
			<p><b>Pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS</b></p>	<p>0,84 [0,62; 1,13], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS</b></p>	<p>0,86 [0,60; 1,23], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Pembrolizumab/durwalumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna - OS</b></p>	<p>0,85 [0,67; 1,04], p&gt;0,05</p>
			<p><b>Bez względu na ekspresję PD-L1</b></p>	
			<p><b>Durwalumab/pembrolizumab+gemcytabina+ cisplatyna vs gemcytabina+ cisplatyna -OS</b></p>	<p><b>0,83 [0,74; 0,94], p&lt;0,05</b></p>
			<p>Analiza randomizowanych badań kontrolowanych fazy III (RCT), obejmujących 776 pacjentów wykazała, że pacjenci z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math> wykazali istotną poprawę OS w przypadku leczenia chemioterapią+ICI w porównaniu z samą chemioterapią (połączony HR: 0,83 [95% CI, 0,72 do 0,95]; P &lt; 0,01). Jednakże wśród pacjentów z PD-L1 &lt;1% dodanie ICIs nie przyniosło istotnych korzyści w zakresie przeżycia (połączony HR=0,85 [95% CI, 0,67 do 1,07]; P = 0,15).</p> <p>Podobnie, połączona analiza pięciu badań fazy I/II z udziałem 173 pacjentów leczonych chemioterapią+ICI, dotycząca roli ekspresji PD-L1 jako wskaźnika prognostycznego, wykazała tendencję do lepszego ORR u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math> w porównaniu z pacjentami bez ekspresji PD-L1 (połączony ORR: 64%; 64% w porównaniu z 46%; P=0,08).</p>	

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		<p>model efektów losowych. Błąd publikacji oceniano poprzez wizualną inspekcję wykresu lejkowego.</p> <p>Oceniane interwencje: Immunoterapie (ICI) stosowane w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych w tym chemioterapia gemcytabiną+cisplatyną, pembrolizumabem+gemcytabiną+cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>	
<b>Przegląd bez meta-analizy</b>			
<p><b>Heumann i wsp. 2024 [34]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie aktualnych i przyszłych celów terapeutycznych dla ukierunkowanych terapii molekularnych w leczeniu raka dróg żółciowych (cholangiocarcinoma).</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE, strony kongresów/konferencji naukowych (ASCO, ESMO) oraz rejestry badań w toku (clinicaltrials.gov).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - badania dotyczące zastosowanie terapii celowanych w leczeniu raka dróg żółciowych (cholangiocarcinoma).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań z meta-analizy:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Terapie stosowane w leczeniu raka dróg żółciowych (cholangiocarcinoma) w tym chemioterapia gemcytabiną+cisplatyną, pembrolizumabem+gemcytabiną</p>	<p>W opracowaniu nie podano precyzyjnie liczby włączonych badań, niemniej jednak uwzględniono kluczowe badania dla pembrolizumabu (KEYNOTE-966) jak i durwalumabu (TOPAZ-1), przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.</p> <p><b>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji i komparatorów.</b></p> <p>Autorzy opracowania dokonali kompleksowego przeglądu aktualnej literatury na temat terapii celowanych w raku dróg żółciowych (cholangiocarcinoma). Przeanalizowano schematy leczenia paliatywnego, a także opcje leczenia przedoperacyjnego i okołoperacyjnego. Podsumowano aktualną wiedzę na temat każdej mutacji i ścieżki molekularnej, która jest lub była poddawana ocenie klinicznej, i omówiono wyniki na tle aktualnych wytycznych dotyczących leczenia. Ustalono i zalecono opcje leczenia celowanego, które już istnieją w przypadku drugiej linii leczenia, w tym guzów z mutacją IDH, BRAF i NTRK, a także w przypadku fuzji FGFR2, nadmiernej ekspresji HER2/neu i niestabilnych mikrosatelitarnie guzów. Inne opcje leczenia celowanego obejmują ścieżki zależne od EGFR lub VEGF, o których wiadomo, że są nadmiernie ekspresjonowane lub rozregulowane w tym typie raka i są obecnie przedmiotem badań klinicznych. Terapia celowana w cholangiocarcinoma jest znakiem rozpoznawczym medycyny zindywidualizowanej, ponieważ terapie te mają na celu specyficzne blokowanie ścieżek, które promują wzrost i przeżycie komórek nowotworowych, co prowadzi do zmniejszenia guza i poprawy wyników leczenia pacjentów w oparciu o profil molekularny guza.</p> <p>W przypadku pierwotnie nieoperacyjnych miejscowo zaawansowanych guzów, neoadjuwantowa terapia systemowa jest obecnie testowana w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych. Chemioterapia, analogiczna do leczenia paliatywnego, zazwyczaj obejmuje gemcytabinę plus cisplatynę, z dodatkiem durwalumabu lub pembrolizumabu, zgodnie z zaleceniami aktualnych międzynarodowych</p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		+cisplatyną, durwalumabem+gemcytabiną +cisplatyną.	wytycznych. Na podstawie danych z badania TOPAZ-1, durwalumab został zatwierdzony przez FDA we wrześniu 2022 r., a przez EMA w grudniu 2022 r do leczenia pacjentów w I linii, z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Całkowite przeżycie było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu TOPAZ-1. Połączenie gemcytabiny+cisplatyny z durwalumabem znacząco wydłużyło całkowite przeżycie w porównaniu z samą chemioterapią (HR 0,77; p = 0,0008). Durwalumab zwiększył wskaźnik odpowiedzi na leczenie do 24,4% w porównaniu z 17,1% w ramieniu standardowym. Przeżycie bez progresji było również istotnie wydłużone (HR 0,76; p = 0,0005). Średni czas przeżycia całkowitego wynosił 12,8 miesiąca (95% CI, 11,1–14,0) w grupie durwalumabu i 11,5 miesiąca (95% CI, 10,1–12,5) w grupie placebo. Podobnie, niedawno opublikowane badanie KEYNOTE-966 wykazało pozytywne wyniki dla połączenia pembrolizumabu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Pacjenci w grupie pembrolizumabu wykazali średnią długość przeżycia wynoszącą 12,7 miesiąca w porównaniu z 10,9 miesiąca w grupie placebo. Średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wynosił 6,5 miesiąca dla pembrolizumabu plus gemcytabiny/cisplatyny i 5,6 miesiąca dla standardowej terapii gemcytabiną/cisplatyną. Pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną/cisplatyną został również zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Warto zauważyć, że u pacjentów z rakiem woreczka żółciowego nie wykazano korzyści z dodania immunoterapii w żadnym z badań. Ponadto nie stwierdzono, aby ekspresja PD-L1 była markerem predykcyjnym aktywności przeciwnowotworowej. W badaniu TOPAZ-1 pacjenci z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych wykazali porównywalną korzyść pod względem OS (odpowiednio: HR [95% CI]= 0,76 [0,58–0,98], oraz 0,76 [0,49; 1,19]). Niemniej jednak pacjenci z rakiem woreczka żółciowego wykazali jedynie umiarkowaną korzyść po dodaniu durwalumabu (HR [95% CI]=0,94 [0,65; 1,37]). Zgodnie z tymi danymi, w badaniu KEYNOTE-966 pacjenci z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych odnieśli największe korzyści pod względem OS po dodaniu pembrolizumabu (HR [95% CI]= 0,76 [0,64; 0,91]), podczas gdy w przypadku pacjentów z rakiem woreczka żółciowego i rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych uzyskali jedynie niewielkie korzyści pod w zakresie OS (odpowiednio: HR [95% CI]= 0,99 [0,73; 1,35], i HR= 0,96 [0,73; 1,26]).

CI – przedział ufności; CrI – przedział wiarygodności; HR – hazard względny; ICI – inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; OR – iloraz szans; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie); OS – przeżycie całkowite; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci komórki 1.

### **15.7. DODATKOWE DANE Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH/PORÓWNAŃ POŚREDNICH OTRZYMANYCH OD ZAMAWIAJĄCEGO**



## 15.7.2. CHARAKTERYSTYKA KLUCZOWEGO BADANIA TOPAZ-1 DOTYCZĄCEGO ZASTOSOWANIA DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ

Tabela 70. Charakterystyka kluczowego badania TOPAZ-1 dotyczącego zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p><b>Badanie o akronimie TOPAZ-1 [25]-[26]</b></p>	<p>Badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe (105 ośrodków w 17 krajach), z podwójnym zamaskowaniem, z grupami równoległymi, typu IIA<sup>^</sup> (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – rekrutacja pacjentów: kwiecień 2019-grudzień 2020.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca, Merck.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, wcześniej nieleczeni.</p> <p><u>Grupa badana:</u> durwalumab+gemcytabina +cisplatyna, N=341. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo+gemcytabina +cisplatyna, N=344.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną było podawany dożylnie w 21-dniowych cyklach, do 8 cykli. Durwalumab był podawany w dniu 1. każdego z 21 dniowych cykli w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup>) i cisplatyną (25 mg/m<sup>2</sup>), które były podawane 1 i 8 dnia każdego cyklu. Po 8 cyklach</p>	<p>Leczenie durwalumabem kontynuowano do czasu klinicznej progresji choroby lub progresji w badaniach obrazowych (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub do nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub spełnienia innych kryteriów przerwania terapii. Pacjenci ze stabilizacją choroby po początkowej progresji choroby mogli kontynuować leczenie za zgodą lekarza i swoją własną.</p>	<p>W momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/341 pacjentów z grupy badanej nie otrzymało durwalumabu a 275 (80,6%) przerwało terapię durwalumabem, w tym: 190 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 43 z powodu subiektywnej progresji choroby, 20 z powodu zdarzeń niepożądanych, 13 z powodu własnej decyzji, 1 z powodu poważnych naruszeń</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>- obiektywne odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- wskaźnik kontroli choroby;</li> <li>- ocena skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w ocenie badacza;</li> <li>- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat z histologicznie potwierdzonym, nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorak dróg żółciowych, w tym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych lub wewnątrzwątrobowych i rakiem pęcherzyka żółciowego;</li> <li>- pacjenci wcześniej nieleczeni w przypadku nieresekcyjnej lub przerzutowej choroby w momencie początkowej diagnozy;</li> <li>- pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby &gt;6 miesięcy po operacji z zamiarem wyleczenia oraz &gt; 6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego (chemioterapia i/lub promieniowanie), jeśli było podawane;</li> <li>- stan sprawności w skali WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1 w momencie rekrutacji;</li> <li>- co najmniej 1 zmiana, która kwalifikuje się jako docelowa zmiana (TL) wg kryteriów RECIST 1.1;</li> <li>- brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>kontynuowano stosowanie durwalumabu w monoterapii co 4 tygodnie.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną było podawane w 21-dniowych cyklach, do 8 cykli. Placebo podawano w dniu 1. każdego z 21 dniowych cykli w skojarzeniu z gemcytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup>) i cisplatyną (25 mg/m<sup>2</sup>), które były podawane 1 i 8 dnia każdego cyklu. Po 8 cyklach kontynuowano stosowanie placebo w monoterapii co 4 tygodnie.</p>	<p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - w momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) mediana okresu leczenia wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: 0,1 do 24,5 miesiąca) w grupie stosującej durwalumab i 5,8 miesiąca (zakres: 0,2 do 21,5 miesiąca) w grupie stosującej placebo.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> - w momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca [95% CI: 14,8; 17,7] w grupie leczonej durwalumabem i 15,9 miesiąca [95% CI: 14,9; 16,9] w grupie stosującej placebo.</p>	<p>protokołu, 1 z powodu wyzdrowienia, 7 z innych powodów. - 2 pacjentów z grupy kontrolnej nie otrzymało terapii; - 322 (93,6%) pacjentów przerwało terapię placebo w grupie kontrolnej, w tym: 238 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 46 z powodu subiektywnej progresji choroby, 18 z powodu zdarzeń niepożądanych, 16 z powodu własnej decyzji, 1 pacjent wyzdrowiał, 3 z innych powodów.</p>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - rak brodawki Vatera; - czynne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne; - znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek badany lek.</p>

## **15.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA PEMBROLIZUMABU**

### **15.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH**

Dodatkową analizę bezpieczeństwa pembrolizumabu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- ChPL dla produktu leczniczego Keytruda® [35];
- streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Keytruda® [36];
- Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [37];
- wyciągi z zaleceń Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Keytruda® [38]-[40];
- ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) opublikowaną przez FDA [41];
- raporty o zdarzeniach/działaniach niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu zgłoszone do Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [42].

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [35]**

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania podane określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

#### *Pembrolizumab w monoterapii*

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem

stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

*Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią (ang. CRT, chemoradiotherapy)*

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6093 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (53%), nudności (52%), biegunka (36%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofilii (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

*Pembrolizumab w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. TKI, tyrosine kinase inhibitor).*

W przypadku podawania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL aksytynibu lub lenwatynibu. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu związane z zaawansowanym RCC podano w ChPL produktu leczniczego Kisplyx, a z zaawansowanym rakiem endometrium w ChPL produktu leczniczego Lenvima.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem w zaawansowanym RCC oraz w skojarzeniu z lenwatynibem w zaawansowanym raku endometrium oceniono w badaniach klinicznych łącznie u 1456 pacjentów z zaawansowanym RCC lub zaawansowanym rakiem endometrium, którzy otrzymywali odpowiednio 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie z aksytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub lenwatynibem w dawce 20 mg raz na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały biegunka (58%), nadciśnienie tętnicze (54%), niedoczynność tarczycy (46%), zmęczenie (41%), zmniejszone łaknienie (40%), nudności (40%), ból stawów (30%), wymioty (28%), zmniejszenie masy ciała (28%), dysfonia (28%), ból brzucha (28%), białkomocz (27%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (26%), wysypka (26%), zapalenie jamy ustnej (25%), zaparcia (25%), ból kostno-mięśniowy (23%), ból głowy (23%) i kaszel (21%). Działania niepożądane stopnia 3. - 5. u pacjentów z RCC występowały z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem i 71% w przypadku stosowania tylko sunitynibu. Działania niepożądane stopnia 3. - 5. u pacjentów z rakiem endometrium występowały z częstością wynoszącą 89% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem i 73% w przypadku stosowania samej chemioterapii.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

**Tabela 71. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem† [35].**

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią	Leczenie skojarzone z aktyty nibem lub lenwatynibem
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
<b>Bardzo często</b>	-	-	infekcje dróg moczowych
<b>Często</b>	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
<b>Bardzo często</b>	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia	niedokrwistość
<b>Często</b>	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	Gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia
<b>Niezbyt często</b>	leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna*, eozynofilia	eozynofilia
<b>Rzadko</b>	Niedokrwistość hemolityczna*, limfocytopenia, hemofagocytarna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Immunologiczna trombocytopenia	-
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
<b>Często</b>	reakcja związana z infuzją dożylną*	reakcja związana z infuzją dożylną*	reakcja związana z infuzją dożylną*
<b>Niezbyt często</b>	sarkoidoza*	-	-
<b>Rzadko</b>	-	sarkoidoza*	-
<b>Częstość nieznaną</b>	Odrzucenie przeszczepionego narządu litego	-	-
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>			
<b>Bardzo często</b>	niedoczynność tarczycy*	niedoczynność tarczycy*	niedoczynność tarczycy
<b>Często</b>	nadczynność tarczycy	niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy*, zapalenie tarczycy*	niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy*
<b>Niezbyt często</b>	niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki mózgowej*, zapalenie tarczycy*	zapalenie przysadki mózgowej*	zapalenie przysadki mózgowej*
<b>Rzadko</b>	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
<b>Bardzo często</b>	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
<b>Często</b>	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
<b>Niezbyt często</b>	cukrzyca typu 1*	cukrzyca typu 1*	cukrzyca typu 1*
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
<b>Bardzo często</b>	-	bezsenna	-
<b>Często</b>	bezsenna	-	bezsenna
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
<b>Bardzo często</b>	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	ból głowy, zaburzenia smaku
<b>Często</b>	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	zaburzenia smaku, letarg	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
<b>Niezbyt często</b>	zespół miasteniczny*, epilepsja	zapalenie mózgu*, epilepsja	zespół miasteniczny*, zapalenie mózgu
<b>Rzadko</b>	zespół Guillain-Barré*, zapalenie mózgu*, zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)*	zespół miasteniczny*, zespół Guillain-Barré*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)	zapalenie nerwu wzrokowego
<b>Zaburzenia oka</b>			
<b>Często</b>	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
<b>Niezbyt często</b>	zapalenie błony naczyniowej oka*	zapalenie błony naczyniowej oka*	zapalenie błony naczyniowej oka*
<b>Rzadko</b>	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	-	zespół Vogta-Koyanagi-Harady
<b>Zaburzenia serca</b>			
<b>Często</b>	zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków)
<b>Niezbyt często</b>	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
<b>Bardzo często</b>	-	-	nadciśnienie tętnicze
<b>Często</b>	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	-
<b>Niezbyt często</b>	-	zapalenie naczyń*	zapalenie naczyń*
<b>Rzadko</b>	zapalenie naczyń*	-	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
<b>Bardzo często</b>	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel
<b>Często</b>	zapalenie płuc*	zapalenie płuc*	zapalenie płuc*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
<b>Bardzo często</b>	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia
<b>Często</b>	zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego*, zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej
<b>Niezbyt często</b>	zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	owrzodzenie przewodu pokarmowego
<b>Rzadko</b>	Zewnętrzny zespół niedożywienia, niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia	Zewnętrzny zespół niedożywienia, niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia	perforacja jelita cienkiego
<b>Częstość nieznaną</b>	-	-	Zewnętrzny zespół niedożywienia, niewydolność trzustki, celiakia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
<b>Bardzo często</b>	świąd*, wysypka*	świąd*, wysypka*	świąd*, wysypka*
<b>Często</b>	ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*	ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, rumień, suchość skóry,	ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień,

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
	wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk	trądzikopodobne zapalenie skóry, łysienie
<b>Niezbyt często</b>	łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, bielactwo*, grudki	wyprysk, rogowacenie liszajowate*, łuszczyca, bielactwo*, grudki, zmiana koloru włosów
<b>Rzadko</b>	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczo-rozplywna naskórka	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów	martwica toksyczo-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
<b>Bardzo często</b>	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe*, zapalenie mięśni*, ból kończyn
<b>Często</b>	zapalenie mięśni*, ból kończyn, zapalenie stawów*	zapalenie mięśni*, ból kończyn, zapalenie stawów*	zapalenie stawów*
<b>Niezbyt często</b>	zapalenie pochewki ścięgna*	zapalenie pochewki ścięgna*	zapalenie pochewki ścięgna*
<b>Rzadko</b>	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
<b>Często</b>	-	ostre uszkodzenie nerek	zapalenie nerek*
<b>Niezbyt często</b>	zapalenie nerek*	zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	
<b>Rzadko</b>	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	-	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
<b>Bardzo często</b>	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk*	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka
<b>Często</b>	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
<b>Badania diagnostyczne</b>			
<b>Bardzo często</b>	-	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<b>Często</b>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia
<b>Niezbyt często</b>	zwiększenie aktywności amylaz	zwiększenie aktywności amylaz	-

†Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 2 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

‡Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

\*Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna i niedokrwistość hemolityczna z ujemnym odczynem Coombsa)
- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza)
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy)
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym)
- nadczynność tarczycy (choroba Gravesa)
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej)
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie)
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu)
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych)
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyń, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie osierdzia (zapalenie osierdzia o podłożu autoimmunologicznym, zapalenie opłucnej i osierdzia oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia)
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc)
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- zapalenie jelita grubego (mikroskopo we zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka, krwotoczne zapalenie żołądka oraz zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym)
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym)
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- wysypka (wysypka rumienio wa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczeniowa, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia  $\geq 3$ : zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczeniowe zapalenie skóry, uogólnione złuszczeniowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto -grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym)
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo- kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rhabdomioliza)
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek)
- obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

### Opis wybranych działań niepożądanych

Dane na temat wymienionych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zebrano od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w czterech wielkościach dawek (2 mg/kg mc. Co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych.

### Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

#### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc wystąpiło u 324 (4,2%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,9 miesiąca (zakres: od 2 dni do 27,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 51,0+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,9%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 131 (1,7%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 196 pacjentów, u 6 pacjentów pozostały następstwa. Zapalenie płuc wystąpiło u 230 (6,1%) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym zapalenie płuc stopnia 2., 3., 4. lub 5. stwierdzono odpowiednio u 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) i 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej. U pacjentów z cHL, częstość występowania zapalenia płuc (wszystkich stopni) zawierała się w przedziale od 5,2% do 10,8%, odpowiednio, u pacjentów z cHL biorących udział w badaniu KEYNOTE -087 (n=210) i w badaniu KEYNOTE-204 (n=148).

#### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 158 (2,1%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 49 (0,6%), 82 (1,1%) i 6 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 4,3 miesiąca (zakres: od 2 dni do 24,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 45,2 miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 48 (0,6%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 132 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z CRC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=153) częstość występowania zapalenia jelita grubego wynosiła 6,5% (wszystkich stopni), w tym 2,0% stanowiły działania stopnia 3., a 1,3% działania stopnia 4.

#### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 80 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 12 (0,2%), 55 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: od 8 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 29,0+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 37 (0,5%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 60 pacjentów.

### Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek wystąpiło u 37 (0,5%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 11 (0,1%), 19 (0,2%) i 2 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: od 12 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: od 6 dni do 28,2+ miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 17 (0,2%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 25 pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

### Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 74 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 34 (0,4%), 31 (0,4%) i 4 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy wynosiła 5,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,7 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 3 dni do 40,1+ miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 13 (0,2%) pacjentów. Niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła u 28 pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa. Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 52 (0,7%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 23 (0,3%), 24 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: od 3 dni do 48,1+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 (0,2%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 23 pacjentów, u 8 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 394 (5,2%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 108 (1,4%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 miesiąca (zakres: od 4 dni do 43,1+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 326 (82,7%) pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa. Częstość występowania nadczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n= 2060) wyniosła 11,0%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 939 (12,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 687 (9,0%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 25,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 2 dni do 63,0+ miesiąca). Niedoczynność

tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 216 (23,0%) pacjentów, u 16 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem szyi i głowy leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem szyi i głowy leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylem (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aktywinibem lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 46,2% (wszystkich stopni), przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz rakiem nerkowokomórkowym leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n= 2060) wyniosła 18,5%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

#### Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie reakcje skórne o podłożu immunologicznym wystąpiły u 130 (1,7%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3., 4. lub 5. odpowiednio u 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 2 dni do 25,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 47,1+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 18 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 95 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa. Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem.

#### Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w klasycznym chłoniaku Hodgkina

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE -013, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 6 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”(GVHD), a 1 pacjent zgłosił przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U dwóch pacjentów wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych, która w jednym przypadku miała skutek śmiertelny. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołowszczepienny po przeszczepieniu.

Spośród 32 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE -087, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 16 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 7 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w dwóch przypadkach miała skutek śmiertelny. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba

zarostowa żył wątrobowych. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu okołowszczepiennego po przeszczepieniu.

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE -204, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 8 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 3 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołowszczepienny po przeszczepieniu.

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w raku nerkowokomórkowym (ang. RCC)

W badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, którym podawano pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem obserwowano wyższe niż przewidywane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (20%) i aminotransferazy asparaginianowej (13%) o nasileniu stopni 3. i 4. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 7 dni do 19,8 miesiąca). U 94% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej co najmniej 3 -krotnie powyżej GGN (stopnie 2-4, n=116), aktywność aminotransferazy alaninowej powróciła do stopni 0-1. U 59% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej zastosowano ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami. U 92 (84%) pacjentów, u których reakcja ustąpiła wznowiono leczenie pembrolizumabem (3%) lub aksytynibem (31%) w monoterapii albo włączono ponownie oba te leki (50%). U 55% z tych pacjentów nie doszło do ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie powyżej GGN, natomiast u pacjentów, u których taka reakcja wystąpiła ponownie, doszło do jej ustąpienia we wszystkich przypadkach. Nie występowały zdarzenia ze strony wątroby o nasileniu w stopniu 5.

#### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 9, 9% – zmniejszenie liczby limfocytów, 7, 3% – zmniejszenie stężenia sodu, 5,7% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,6% – zwiększenie stężenia glukozy, 4,5% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 3,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 2,9% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,6% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2, 2% – zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,7% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,7% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,7% – zwiększenie stężenia potasu, 1,6% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,4% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,3% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,2% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,8% – zmniejszenie liczby leukocytów, 0,8% – zwiększenie stężenia magnezu, 0,6% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,2% – zmniejszenie stężenia magnezu oraz 0,2% – zwiększenie stężenia sodu. U pacjentów leczonych

pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. Odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 37,8% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 31,1% – zmniejszenie liczby limfocytów, 24,7% – zmniejszenie liczby leukocytów, 20,7% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 12,5% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 9,3% – zmniejszenie stężenia sodu, 7,9% – zmniejszenie stężenia potasu, 7,3% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,5% – zwiększenie stężenia glukozy, 5,2% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,7% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,2% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 3,0% – zwiększenie stężenia potasu, 3,0% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 2,4% – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 2,3% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,6% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,9% – zmniejszenie stężenia glukozy oraz 0,4% – zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. Odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 23,0% – zwiększenie aktywności lipazy (nie oznaczone u pacjentów leczonych pembrolizumabem i aksytynibem), 12,3% – zmniejszenie liczby limfocytów, 11,4% – zmniejszenie stężenia sodu, 11,2% – zwiększenie aktywności amylazy, 11,2% – zwiększenie stężenia triglicerydów, 10,4% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 8,9% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 7,8% – zwiększenie stężenia glukozy, 6,8% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,1% – zmniejszenie stężenia potasu, 5,1% – zwiększenie stężenia potasu, 4,5% – zwiększenie stężenia cholesterolu, 4,4% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 4,2% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,0% – zmniejszenie liczby granulocytów w obojętnochłonnych, 3,1% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,0% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 2,8% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,2% – zmniejszenie stężenia wapnia, 2,2% – zwiększenie stężenia magnezu, 1,7% – zmniejszenie liczby leukocytów, 1,5% – zmniejszenie stężenia magnezu, 1,5% – wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie INR), 1,4% – zmniejszenie stężenia glukozy, 1,2% – zmniejszenie stężenia albuminy, 1,0% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,4% – zwiększenie stężenia sodu oraz 0,1% – zwiększenie stężenia hemoglobiny.

### Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie, 200 mg co trzy tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u 36 (1,8%) z 2034 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi, z czego u 9 pacjentów (0,4%) odnotowano przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko pembrolizumabowi. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie oceniano u 161 dzieci i młodzieży w wieku od 9 miesięcy do 17 lat z zaawansowanym czerniakiem, chłoniakiem lub z zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1 w badaniu Fazy I/II KEYNOTE-051. Populacja pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkinga (n=22) obejmowała pacjentów w wieku od 11 do 17 lat. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych leczonych pembrolizumabem. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (zgłaszanych u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) należały gorączka (33%), wymioty (30%), ból głowy (26%), bóle brzucha (22%), niedokrwistość (21%), kaszel (21%) i zaparcia (20%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. U siedemdziesięciu sześciu (47,2%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3. do 5., przy czym u 5 (3,1%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu. Częstości występowania obejmują wszystkie zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Obecnie nie są dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu u młodzieży z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC i III leczonych w leczeniu adjuwantowym.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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.

#### Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

#### Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

#### *Działania niepożądane o podłożu immunologicznym*

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$  należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

#### *Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym*

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych z zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.

### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia  $\geq 3$ ) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

### Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

### Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycy z kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. W przypadku wystąpienia endokrynopatii o podłożu immunologicznym może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy

należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub o bjawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$ . Lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia  $\geq 3$ . do czasu regresji do stopnia  $\leq 1$ . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów. W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

#### Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia  $\leq 1$ , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy. U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia

SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

#### Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, niedoczynność przytarczyc i zapalenie osierdza.

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

#### Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

##### Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD -1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu. Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant).

##### Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Veno-Occlusive Disease). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku

należy dokonywać starannej oceny korzyści osiąganych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem.

#### Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

#### Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksję. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

#### Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

#### Środki ostrożności specyficzne dla choroby

##### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) z agresywną postacią choroby, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. W przypadku osób z rakiem urotelialnym odnotowano większą liczbę zgonów w ciągu 2 miesięcy w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię. Czynniki związane z wczesnymi zgonami obejmowały chorobę szybko postępującą w trakcie wcześniejszej terapii pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.

##### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$

Populacja badana w badaniu KEYNOTE -052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do

chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniono w badaniu porównawczym (KEYNOTE -361). W badaniu KEYNOTE -361 w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię odnotowano większą liczbę zgonów w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie. Nie można było zidentyfikować żadnych konkretnych czynników związanych z wczesnymi zgonami. Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. Do badania KEYNOTE -052 włączono również pacjentów kwalifikujących się do monochemioterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z NDRP*

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

#### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi*

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI- H lub dMMR

Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatinibem i stosowania pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem).

### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem

U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone.

### Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)

Podczas podawania pembrolizumabu z aksytynibem pacjentom z zaawansowanym RCC zgłaszano wyższe niż przewidywane częstości zwiększenia aktywności AlAT i AspAT o nasileniu stopni 3 i 4. Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych i monitorować je okresowo w trakcie całego leczenia. Można rozważyć częstsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych niż jest to zalecane w przypadku stosowania tych leków w monoterapii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania obu leków.

### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR

W badaniu KEYNOTE-177 współczynniki ryzyka (ang. HR, Hazard ratio) dla zdarzeń dotyczących całkowitego przeżycia były wyższe w przypadku stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia, przy czym później wykazano długoterminowy korzystny wpływ pembrolizumabu na przeżycie.

### Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z BTC

Zapalenie dróg żółciowych i zakażenia dróg żółciowych nie są rzadkością u pacjentów z BTC. W badaniu KEYNOTE-966 zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem dróg żółciowych w obu grupach leczenia (11,2% [n=59] uczestników grupy otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią i 10,3% [n=55] uczestników grupy otrzymującej placebo z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-966 pacjenci ze stentami i drenami dróg żółciowych (n=74) mieli zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych i zakażeń dróg żółciowych (39,4% [n=13] uczestników grupy otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią w porównaniu z 29,3% [n=12] uczestników grupy otrzymującej placebo z chemioterapią). Pacjenci z BTC (zwłaszcza osoby ze stentami dróg żółciowych) powinni być ściśle

monitorowani w celu wykrycia rozwoju zapalenia dróg żółciowych lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w jego trakcie.

#### Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności  $\geq 2$  w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem uroteli alnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C (z wyjątkiem pacjentów z BTC); z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanym jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. Wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce  $> 10$  mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnym i wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny  $> 1,5$  x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny  $> 1,5$  x GGN, AspAT, AIAT  $> 2,5$  x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej. Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentów pod warunkiem odpowiedniego postępowania.

#### Karta dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę dla pacjenta.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych pembrolizumabu z innymi lekami. Ze względu na fakt, że pembrolizumab jest usuwany z krążenia w wyniku przemian katabolicznych, nie przewiduje się występowania interakcji metabolicznych z innymi lekami. Należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed

rozpoczęciem podawania pembrolizumabu ze względu na możliwość ich wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność pembrolizumabu. Jednakże układowo podawane kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne mogą być stosowane po rozpoczęciu terapii pembrolizumabem w celu leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Kortykosteroidy można również stosować w ramach premedykacji, jeżeli pembrolizumab jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, w celu zapobiegania wymiotom i (lub) aby łagodzić działania niepożądane związane z chemioterapią.

### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### *Kobiety w wieku rozrodczym*

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia pembrolizumabem i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

#### *Ciąża*

Brak danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu pembrolizumabu na reprodukcję; jednakże w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększonej częstości poronień. Na podstawie mechanizmu działania leku wyniki te wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w okresie ciąży może stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu, w tym zwiększonej liczby poronień lub martwych urodzeń. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny należące do klasy G4 (IgG4) przenikają przez barierę łożyskową; zatem pembrolizumab, jako przeciwciało podklasy IgG4, może przenikać od matki do rozwijającego się płodu. Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu.

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo czy pembrolizumab przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na fakt, iż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pembrolizumabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia pembrolizumabem dla matki.

#### *Płodność*

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ewentualnego wpływu pembrolizumabu na płodność. W trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie obserwowano istotnego wpływu produktu leczniczego na układ rozrodczy samców i samic małp.

### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pembrolizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia.

**Dane ze streszczenia EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Keytruda® [36]**

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu różnych nowotworów złośliwych, w tym raków, czerniaka, chłoniaka. W zależności od leczonego nowotworu, lek Keytruda może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak lenwatynib, aksytynib lub enfortumab wedotyny, samą chemioterapią lub w skojarzeniu z trastuzumabem lub bewacyzumabem, albo chemioterapią w skojarzeniu z radioterapią.

Lek Keytruda podaje się we wlewie dożylnym (kroplówce) co 3 lub 6 tygodni. Lekarz może opóźnić podawanie dawek, jeżeli wystąpią określone działania niepożądane, lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. W niektórych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest przeprowadzenie badań w celu sprawdzenia poziomów PD-L1 lub MSI-H/dMMR wytwarzanych przez guz.

Lek wydawany na receptę. Terapię musi rozpoczynać i prowadzić lekarz z doświadczeniem w leczeniu nowotworów. Więcej informacji o sposobie stosowania leku Keytruda znajduje się w Ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Keytruda dotyczą głównie aktywności układu odpornościowego, mogącej wywołać stan zapalny w narządach i tkankach organizmu. Mogą one być poważne, ale większość z nich ustępuje w następstwie właściwego leczenia lub zaprzestania podawania leku Keytruda. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Keytruda w monoterapii (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 5 pacjentów) to: zmęczenie, mdłości (nudności) i biegunka. Najpoważniejsze działania niepożądane to reakcje immunologiczne i ciężkie reakcje związane z wlewem.

Podczas stosowania leku Keytruda w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, chemioterapią lub radioterapią mogą wystąpić dodatkowe działania niepożądane.

Lek Keytruda jest skuteczny w zakresie poprawy czasu przeżycia lub opóźnienia nasilenia się choroby u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami bądź nowotworami, które rozprzestrzeniły się na inne narządy, gdy nastąpił nawrót nowotworów lub gdy nie można ich usunąć chirurgicznie. U niektórych pacjentów skuteczność działania leku uwarunkowana jest wytwarzaniem przez guz określonego poziomu PD-L1 lub oznaczeniem guzów jako MSI-H lub dMMR. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Keytruda są możliwe do kontrolowania i są podobne do działań niepożądanych innych leków przeciwnowotworowych. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Firma, która wprowadza lek Keytruda do obrotu, dostarczy pacjentom kartę informacyjną zawierającą informacje dotyczące potencjalnego ryzyka działań niepożądanych związanych z układem

odpornościowym, jak również instrukcje dotyczące konieczności kontaktu z lekarzem w razie wystąpienia objawów.

Ponadto firma musi przedstawić wyniki badań nad lekiem Keytruda, aby potwierdzić korzyści z jego stosowania, w tym długoterminowego, w leczeniu czerniaka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 r. życia, jak i w leczeniu chłoniaka Hodgkina, niedrobnokomórkowego raka płuca i niektórych nowotworów MSI-H lub dMMR (raka żołądka, raka dróg żółciowych i raka jelita cienkiego) u osób dorosłych. Oprócz tego firma przeprowadzi analizy w celu lepszego zrozumienia, którzy pacjenci mogą odnieść największe korzyści z terapii lekiem Keytruda. W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Keytruda w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Keytruda są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Keytruda są starannie oceniane i podejmowane są wszelkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

#### **Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Keytruda® [37]**

W podsumowaniu aspektów związanych z bezpieczeństwem z Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu różnych nowotworów złośliwych, jako:

- istotne zidentyfikowane ryzyko uznano działania niepożądane o podłożu immunologicznym (w tym: zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, endokrynopatie o podłożu immunologicznym [w tym: zapalenie podskórne, niewydolność nadnerczy pierwotną i wtórną, choroby tarczycy, cukrzycę typu 1]);
- istotne potencjalne ryzyko uznano:
  - w przypadku nowotworów hematologicznych: zwiększone ryzyko poważnych powikłań allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali pembrolizumab;
- chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi po podaniu pembrolizumabu u pacjentów z allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych;
- brakujące dane nie wskazano żadnych aspektów związanych z bezpieczeństwem.

W związku z powyższym w toku są badania mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu o oceny biomarkerów pozwalających przewidzieć odpowiedź na terapię pembrolizumabem.

W planie minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem pembrolizumabu zawarto dane dotyczące ww. zdarzeń które zostały zaimplementowane i znajdują się w aktualnej wersji ChPL Keytruda® [35].

**Wyciągi z zaleceń *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Keytruda®**

Na stronach EMA/URPLWMIpB zamieszczono wyciągi z zaleceń PRAC dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Keytruda® [38]-[40]. Podsumowanie danych z ww. dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 72. Wyciągi z zaleceń PRAC dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii pembrolizumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Keytruda®.**

Data wydania dokumentu	Treść zaleceń	Czy informacje zostały uwzględnione w najnowszym ChPL Keytruda®?
26 listopada 2020 roku [38]	<p>Zalecenie dotyczy dodania informacji o ryzyku wystąpienia zespołu Sjogren'a.</p> <p>W tabeli dotyczącej działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z chemioterapią należy dodać informację o rzadkim ryzyku wystąpienia zespołu Sjogren'a, natomiast w przypadku terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem częstość występowania zespołu Sjogren'a określono jako nieczęstą.</p> <p>W sekcji 4 w ChPL należy również dodać informację dotyczącą możliwości wystąpienia zespołu Sjogren'a.</p>	TAK
6 stycznia 2021 [39]	<p>Zalecenie dotyczy dodania informacji o ryzyku wystąpienia zapalenia naczyń.</p> <p>W sekcji dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania należy wymienić zapalenie naczyń.</p> <p>W tabeli dotyczącej działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii należy dodać informację o nieczęstym wystąpieniu tego typu zdarzeń, natomiast w przypadku terapii skojarzonej pembrolizumabu z chemioterapią częstość występowania zapalenia naczyń określono, jako rzadką.</p> <p>W sekcji 4 w ChPL należy również dodać informację dotyczącą możliwości wystąpienia zapalenia naczyń krwionośnych.</p>	TAK
6 maja 2024 roku [40]	<p>Zalecenie dotyczy dodania informacji o ryzyku wystąpienia celiakii podczas stosowania między innymi pembrolizumabu.</p> <p>W tabeli dotyczącej działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z chemioterapią należy dodać informację o rzadkim ryzyku wystąpienia celiakii, natomiast w przypadku terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem częstość występowania celiakii określono, jako nieznaną.</p> <p>W sekcji 4 w ChPL należy również dodać informację dotyczącą możliwości wystąpienia celiakii.</p>	TAK

**Ulotka dołączona do produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) opublikowana przez FDA [41]**

W ulotce informacyjnej zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA (zaktualizowanej w czerwcu 2025 roku), wydanej dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), stosowanego w leczeniu różnych nowotworów złośliwych, w tym w terapii skojarzonej w gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, w ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia:

- działań niepożądanych o podłożu immunologicznym:
  - działania niepożądane o podłożu immunologicznym, które mogą być ciężkie lub śmiertelne, mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkance, w tym: zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek i dysfunkcja nerek o podłożu immunologicznym, dermatologiczne działania niepożądane o podłożu immunologicznym i odrzucenie przeszczepu narządu mięszonego;
  - należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnej identyfikacji i zarządzania tego typu działaniami. Oceniać poziom enzymów wątrobowych, kreatyniny i czynność tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie terapii;
  - należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać stosowania leku w zależności od ciężkości i rodzaju reakcji;
- reakcji związanych z infuzją: należy przerwać, spowolnić szybkość infuzji lub należy trwale przerwać stosowanie leku Keytruda® w zależności od nasilenia reakcji;
- powikłań allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT): śmiertelne i inne ciężkie powikłania mogą wystąpić u pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT przed lub po leczeniu przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1;
- leczenie pacjentów z szpiczakiem mnogim za pomocą przeciwciała blokującego PD-1 lub PD-L1 w połączeniu z analogiem talidomidu plus deksametazonem nie jest zalecane poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi;
- toksyczności dla zarodka i płodu: lek może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety o potencjale rozrodczym, o potencjalnym ryzyku dla płodu i stosowaniu skutecznej antykoncepcji.

Działania niepożądane podczas stosowania:

- pembrolizumabu w monoterapii - najczęstsze działania niepożądane (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) to: zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, wysypka, biegunka, gorączka, kaszel, obniżenie apetytu, świąd, duszność, zaparcia, ból, ból brzucha, nudności i niedoczynność tarczycy;
- pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią - najczęstsze działania

- niepożądane (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) to: zmęczenie/astenia, nudności, zaparcia, biegunka, zmniejszony apetyt, wysypka, wymioty, kaszel, duszność, gorączka, łysienie, neuropatia obwodowa, zapalenie błony śluzowej, zapalenie prędkości głowy, ból głowy, utrata masy ciała, ból brzucha, bóle brzucha, ból stawów, infekcja dróg moczowych i niedoczynność tarczycy;
- pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i bewacyzumabem - najczęstsze działania niepożądane (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) to: neuropatia obwodowa, łysienie, niedokrwistość, zmęczenie/astenia, nudności, neutropenia, biegunka, nadciśnienie, trombocytopenia, zaparcia, ból stawów, wymioty, infekcja dróg moczowych, wysypka, leukopenia, niedoczynność tarczycy i obniżenie apetytu;
  - pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem - najczęstsze działania niepożądane (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) to biegunka, zmęczenie/astenia, nadciśnienie, hepatotoksyczność, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nudności, zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, dysfonia, wysypka, kaszel i zaparcia;
  - pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem - najczęstsze działania niepożądane (występujące u  $\geq 20\%$ ) to Niedoczynność tarczycy, nadciśnienie, zmęczenie, biegunka, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, nudności, zmniejszone apetyt, wymioty, zapalenie stawów, utrata masy ciała, bóle brzucha, infekcja dróg moczowych, białkomocz, zaparcia, bólu głowy, krwotoki, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, dysfonia, wysypka, hepatotoksyczność i ostre uszkodzenie nerek;
  - pembrolizumab w skojarzeniu z enfotrumabem vedotin - najczęstsze działania niepożądane (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) to: wysypka, neuropatia obwodowa, zmęczenie, świąd, biegunka, łysienie, utrata masy ciała, zmniejszony apetyt, suche oko, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku i zakażenie dróg moczowych.

Przeciwwskazania do stosowania pembrolizumabu: brak.

Stosowanie w specyficznych populacjach: niezalecana stosowanie w czasie karmienia piersią.

#### **Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [42]**

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 10 czerwca 2025 roku zgłoszono bezpośrednio 102 raporty o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania pembrolizumabu, w tym 76 dotyczących poważanych (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Ogółem 53% raportów dotyczyło mężczyzn, a przedział wiekowy w którym odnotowano najwięcej zgłoszeń to 61-70 lat.

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 73. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 10 czerwca 2025 roku [42].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej	8
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układu endokrynnego	10
Zaburzenia kardiologiczne	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	20
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Infekcje i zapasożenia	7
Urazy i zatrucia	4
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8
Zaburzenia układu pokarmowego	27
Nowotwory	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13
Zaburzenia okulistyczne	5
Zaburzenia ucha i błędnika	4
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	14
Badania laboratoryjne	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia układu nerwowego	11

Najczęściej zgłaszanymi (>10 raportów) do Lareb działaniami/zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania pembrolizumabu były: zaburzenia układu pokarmowego (n=27), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n=20), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (n=14), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n=13), zaburzenia nerek i dróg moczowych (n=13), zaburzenia układu nerwowego (n=11).

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) zgłoszono 53 255 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania pembrolizumabu. Ogółem 51% raportów dotyczyło mężczyzn, a najwięcej zgłoszeń odnotowano w nieznanym przedziale wiekowym.

**Tabela 74. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na czerwiec 2025) [42].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	3 086
Kardiologiczne	2 329
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	73
Ucha i błędnika	225

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
<b>Układu endokrynnego</b>	3 723
<b>Okulistyczne</b>	1 168
<b>Żołądkowo-jelitowe</b>	8 923
<b>Stany ogólne i reakcje w miejscu podania</b>	15 947
<b>Wątroby i dróg żółciowych</b>	2 974
<b>Układu immunologicznego</b>	1 322
<b>Infekcje i zarażenia pasożytnicze</b>	4 775
<b>Zranienia i zatrucia</b>	10 896
<b>Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta</b>	6 099
<b>Metabolizmu i odżywiania</b>	3 718
<b>Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej</b>	4 696
<b>Nowotwory</b>	8 454
<b>Układu nerwowego</b>	5 327
<b>Związane z produktem</b>	14
<b>Psychiatryczne</b>	308
<b>Nerek i dróg moczowych</b>	2 610
<b>Układu rozrodczego i piersi</b>	294
<b>Układu oddechowego i klatki piersiowej</b>	7 599
<b>Skóry i tkanki podskórnej</b>	6 859
<b>Okoliczności socjalne</b>	343
<b>Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi</b>	1 518
<b>Naczyniowe</b>	2 219

Najczęściej zgłaszanymi (>4000 raportów) do VigiBase® działaniami/zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania pembrolizumabu były: stany ogólne i zaburzenia w miejscu podania (n=15 947), zranienia i zatrucia (n=10 896), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (n=8 923), nowotwory (n=8 454), zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej (n=7 599), zaburzenia skóry i tkanki łącznej (n=6 859), związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta (n=6 099), zaburzenia układu nerwowego (n=5 327), infekcje i zakażenia pasożytnicze (n=4 775), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n=4 696).

## 15.9. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 2 badania nieopublikowane, w których w jednej z grup stosowano pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.

Badania te wydają się stanowić pewien punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 75. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.**

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[43]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT06282575.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Zanidatamab With Standard-of-care Therapy Against Standard-of-care Therapy Alone for Advanced HER2-positive Biliary Tract Cancer.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Jazz Pharmaceuticals.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), randomizowane, otwarte, III fazy, brak danych na temat rodzaju testowanej hipotezy, brak danych na temat szczegółów randomizacji.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> do 52 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (dla wszystkich pacjentów i z IHC 3+);</li> <li>- przeżycie całkowite (dla wszystkich pacjentów i z IHC 3+);</li> <li>- pacjenci z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie;</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> </ul>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak dróg żółciowych, w tym rak pęcherzyka żółciowego, rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych lub rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych;</li> <li>- miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy rak dróg żółciowych i niekwalifikujący się do resekcji radykalnej, przeszczepu lub terapii ablacyjnej;</li> <li>- otrzymanie nie więcej niż 2 cykli terapii systemowej gemcytabiną i pochodną platyny z inhibitorem PD-1/L1 lub bez niego (do wyboru lekarza: durwalumab lub pembrolizumab, zgodnie z lokalnymi przepisami) w przypadku zaawansowanej nieoperacyjnej lub przerzutowej choroby;</li> <li>- nowotwór HER2-dodatni (zdefiniowany jako IHC 3+; lub IHC 2+/ISH+) w badaniu IHC i hybrydyzacji in situ (ISH) (u</li> </ul>	286 pacjentów	<p>Grupa badana: Zabidatamab+ gemcytabina+ cisplatyna z lub bez inhibitora PD-L/PD-L1 (pembrolizumabu +durwalumabu) – wszystkie leki podawano dożylnie, brak danych na temat dawkowania czy czasu trwania cyklu/terapii.</p> <p>Grupa kontrolna: gemcytabina+ cisplatyna z lub bez durwalumabu lub</p>	19.07.2024 -1.12.2028

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;</li> <li>- pacjenci z przeciwciałami przeciwlękowymi;</li> <li>- maksymalne stężenie zanitamabu;</li> <li>- czas do pogorszenia jakości życia w odpowiednich kwestionariuszach.</li> </ul>		<p>uczestników z guzami IHC 2+) w laboratorium centralnym na nowej tkance biopsyjnej lub tkance archiwalnej z ostatniej biopsji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocenialna (mierzalna lub niemierzalna) choroba zgodnie z definicją według Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1), według oceny badacza;</li> <li>- mężczyźni lub kobiety <math>\geq 18</math> lat (lub wiek pełnoletniości zgodnie z przepisami obowiązującymi w danym kraju);</li> <li>- status sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1; <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiednia funkcja narządów;</li> </ul> </li> <li>- kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego;</li> <li>- kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni mający partnerkę w wieku rozrodczym muszą być gotowi na stosowanie 2 metod antykoncepcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie lekiem ukierunkowanym na HER2;</li> <li>- wcześniejsze leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, innymi niż durwalumab lub pembrolizumab;</li> <li>- następujące podtypy histologiczne raka dróg żółciowych są wykluczone: rak drobnokomórkowy, guzy neuroendokrynne, chłoniak, mięsak, mieszana histologia guza i śluzowe nowotwory torbielowate wykryte w okolicy dróg żółciowych;</li> <li>- stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów;</li> <li>- przerzuty do mózgu;</li> </ul>		<p>pembrolizumabu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszystkie leki podawano dożylnie, brak danych na temat dawkowania czy czasu trwania cyklu/terapii.</li> </ul>	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- ciężkie przewlekłe lub aktywne zakażenia;</li> <li>- historia allogenicznego przeszczepu narządu;</li> <li>- czynne lub wcześniejsze autoimmunologiczne stany zapalne;</li> <li>- historia śródmiąższowej choroby płuc lub niezakaźnego zapalenia płuc;</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem leczniczym w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>- kobiety karmiące piersią;</li> <li>- wszelkie inne czynniki medyczne, społeczne lub psychospołeczne, które zdaniem badacza mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo lub zgodność z procedurami badania;</li> <li>- stosowanie fenytoiny.</li> </ul>			
[44]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT06988592.</p> <p>A Prospective, Non-interventional Study of Gemcitabine/Cisplatin Combined With PD-1/PD-L1 Inhibitor as First-line Treatment in Treatment-naïve Advanced Biliary Tract Cancer Patients: Efficacy and Immune Microenvironment Dynamics.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Fudan University.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> do 42 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite;</li> <li>- ocena odpowiedzi na leczenie, w tym obiektywnej, wskaźnika kontroli choroby, czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- Proporcje różnych typów komórek układu odpornościowego w guzach i krwi na podstawie sekwencjonowania RNA.</li> </ul>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- histologicznie potwierdzony nieoperacyjny/przerzutowy rak dróg żółciowych (wewnątrzwątrobowych, zewnątrzwątrobowych lub pęcherzyka żółciowego);</li> <li>- brak wcześniejszej systemowej terapii przeciwnowotworowej (chemioterapia, terapia celowana lub immunoterapia);</li> <li>- planowane otrzymywanie gemcytabiny + cisplatyny+ inhibitora PD-1/PD-L1 jako standardowego leczenia pierwszego rzutu;</li> <li>- <math>\geq 1</math> mierzalna zmiana zgodnie z RECIST 1.1;</li> <li>- stan sprawności ECOG 0-1.;</li> <li>- odpowiednia funkcja narządów: bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl. całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> górnej granicy normy,</li> </ul>	100 pacjentów	<p>gemcytabina+ cisplatyna + durwalumab lub pembrolizumab</p> <p>Szczegóły dot dawkowania: Gemcytabina: 1000 mg/m<sup>2</sup>, wlew dożylny, w dniu 1. i dniu 8. Cisplatyna: 25 mg/m<sup>2</sup>, wlew dożylny, w dniu 1. i dniu 8. Inhibitor PD-1/PD-L1: Zatwierdzony lek (np. pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab itp.)</p>	23.05.2025 - 30.12.2027

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>aminotransferaza alaninowa/asparaginianowa <math>\leq 3 \times</math> górnej granicy normy (<math>\leq 5 \times</math> górnej granicy normy w przypadku przerzutów do wątroby), kreatynina <math>\leq 1,5 \times</math> górnej granicy normy lub klirensu kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min;</p> <p>- gotowość do dostarczenia archiwalnych/świeżych próbek tkanki guza i krwi obwodowej;</p> <p>- podpisana świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- stosowanie wcześniej terapii systemowej;</p> <p>- aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca immunosupresji;</p> <p>- aktywne zakażenie wymagające podania antybiotyków dożylnych;</p> <p>- zakażenie wirusem HIV lub aktywne zakażenie HBV/HCV (HBsAg+ z DNA HBV <math>\geq 2000</math> IU/ml; HCV RNA+).;</p> <p>- objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>- ciąża/laktacja.;</p> <p>- wszelkie stany wpływające na zgodność z protokołem lub interpretację danych według badacza.</p>		<p>zostanie dobrany na podstawie praktyki klinicznej i podawany w standardowych dawkach i schematach. Każdy cykl leczenia trwa 21 dni i jest kontynuowany do momentu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub decyzji pacjenta/lekarza o przerwaniu leczenia.</p>	

## 15.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania KEYNOTE-966 [1]-[17] zgodnie z RoB.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 (ze stratyfikacją) do grupy badanej i kontrolnej, z zastosowaniem centralnego, interaktywnego systemu zapowiedzi głosowej, z zastosowaniem metody blokowej (wielkość bloku 4)
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji, przy czym zastosowanie interaktywnego internetowego systemu zapowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: Uczestnicy, badacze i osoby zbierające lub analizujące dane, w tym przedstawiciele sponsora, byli maskowani w celu przydzielenia leczenia. Pembrolizumab i placebo z solą fizjologiczną były pakowane identycznie, aby zapewnić uczestnikom i badaczom maskowanie w celu przydzielenia leczenia. Lokalni farmaceuci byli świadomi przydzielenia w celu wsparcia przygotowania leczenia.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Uczestnicy, badacze i osoby zbierające lub analizujące dane, w tym przedstawiciele sponsora, byli maskowani w celu przydzielenia leczenia. Pembrolizumab i placebo z solą fizjologiczną były pakowane identycznie, aby zapewnić uczestnikom i badaczom maskowanie w celu przydzielenia leczenia. Lokalni farmaceuci byli świadomi przydzielenia w celu wsparcia przygotowania leczenia.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji. Komentarz: Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: w referencjach przedstawiono dane dla wszystkich punktów końcowych opisanych w metodyce w publikacji głównej.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania KEYNOTE-966 [1]-[17] zgodnie z RoB2.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania KEYNOTE-966	
Szczegóły badania:	
Referencja	Badanie o akronimie KEYNOTE-966

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania KEYNOTE-966</b>		
<b>Projekt badania</b>	Badanie z indywidualną randomizacją, przeprowadzone w układzie grup równoległych	
<b>Porównywane interwencje</b>	Interwencja: pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna Komparator: placebo+gemcytabina+cisplatyna	
<b>Punkt końcowy oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Przeżycie całkowite (OS) – główny punkt końcowy Przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu) (PFS)	
<b>Określ oceniany wynik liczbowy (w przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik</b>	Dla porównania pembrolizumab+gemcytabina+cisplatyna vs placebo+gemcytabina+cisplatyna: OS – finalna analiza (Tabela 4) PFS – najdłuższy dostępny okres obserwacji (Tabela 7)	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	Do oceny efekty wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)</b>	Nie dotyczy	
<b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artykuł(y) w czasopiśmie zawierające(y) wyniki badania – TAK</li> <li>- Protokół badania – TAK (w suplemencie do publikacji pełnotekstowej, ref 1);</li> <li>- zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. ClinicalTrials.gov) – TAK</li> <li>- abstrakty/postery konferencyjne dot. badania – TAK</li> <li>- dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenie leku) – TAK (ChPL)</li> </ul>	
<b><u>PYTANIA SYGNALIZUJĄCE DLA POSZCZEGÓLNYCH DOMEN NARZĘDZIA ROB2</u></b>		
<b>Pytanie</b>	<b>Komentarz</b>	<b>Możliwe odpowiedzi (Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji)</b>
<b>Domena 1 – Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?</b>	randomizacja w stosunku 1:1 (ze stratyfikacją) do grupy badanej i kontrolnej, z zastosowaniem centralnego, interaktywnego systemu zapowiedzi głosowej, z zastosowaniem metody blokowej (wielkość bloku 4)	Tak
<b>1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Randomizacja z zastosowaniem centralnego, interaktywnego systemu zapowiedzi głosowej	Tak
<b>1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>	Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna uczestników na początku badania	Nie

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania KEYNOTE-966</b>		
	były na ogół dobrze zrównoważone pomiędzy grupami	
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 1</b>		<b>Niskie</b>
<b>Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?</b>	-	Nie dotyczy.
<b>Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
<b>2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?</b>	Uczestnicy, badacze i osoby zbierające lub analizujące dane, w tym przedstawiciele sponsora, byli maskowani w celu przydzielenia leczenia. Pembrolizumab i placebo z solą fizjologiczną były pakowane identycznie, aby zapewnić uczestnikom i badaczom maskowanie w celu przydzielenia leczenia. Lokalni farmaceuci byli świadomi przydzielenia w celu wsparcia przygotowania leczenia.	Nie
<b>2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przedzielona pacjentowi w trakcie badania?</b>	Uczestnicy, badacze i osoby zbierające lub analizujące dane, w tym przedstawiciele sponsora, byli maskowani w celu przydzielenia leczenia. Pembrolizumab i placebo z solą fizjologiczną były pakowane identycznie, aby zapewnić uczestnikom i badaczom maskowanie w celu przydzielenia leczenia. Lokalni farmaceuci byli świadomi przydzielenia w celu wsparcia przygotowania leczenia.	Nie
<b>2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była Tak/Prawdopodobnie Tak/brak informacji: czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?</b>	-	Nie
<b>2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wyniki?</b>	-	Nie - Nie dotyczy
<b>2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4. była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?</b>	-	Nie - Nie dotyczy
<b>2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?</b>	-	Tak
<b>2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istniał potencjał znacznego wpływu na wyniki braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przypisani?</b>	-	Nie - Nie dotyczy
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 2:</b>		<b>Niskie</b>
<b>Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanej interwencji?</b>	-	Nie dotyczy
<b>Domena 3 – brakujące dane o wynikach</b>		

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania KEYNOTE-966</b>		
<b>3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?</b>	-	Tak
<b>3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?</b>	-	Nie – nie dotyczy
<b>3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była nie/prawdopodobnie nie: czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?</b>	-	Nie – nie dotyczy
<b>3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?</b>	-	Nie – nie dotyczy
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 3:</b>		<b>Niskie</b>
<b>Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?</b>	-	Nie dotyczy
<b>Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
<b>4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, w zależności, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze - Ocena odpowiedzi na leczenie (w tym progresji choroby) - zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, przeprowadzona centralnie, przez zamaskowany komitet  OS – odnotowane zgony to obiektywny punkt końcowy.	Nie
<b>4.2. Czy metody pomiaru punktu końcowego mogły się różnić pomiędzy grupami?</b>	W obu grupach punkt końcowy mierzono w taki sam sposób.	Nie
<b>4,3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b>	Lekarze i osoby oceniające punkty końcowe były zaślepienie. Ocena odpowiedzi na leczenie (w tym progresji choroby) - zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, przeprowadzona centralnie, przez zamaskowany komitet	Nie
<b>4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była Tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy na ocenę punktu końcowego może</b>	-	Nie – nie dotyczy

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania KEYNOTE-966</b>		
<b>mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b>		
<b>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</b>	-	Nie – nie dotyczy
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 4</b>		<b>Niskie</b>
<b>Opcjonalnie: jeśli jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?</b>	-	Nie dotyczy
<b>Domena 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
<b>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?</b>	Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy założeniami w metodyce badania a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których raportowano wyniki.	Raczej Tak
<b>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z....</b>		
<b>5.2. ....wieku możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego</b>	Wszystkie punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowano w zaplanowanym czasie/punktach czasowych, z zastosowaniem określonych w protokole skal.	Raczej nie
<b>5.3. ...wielu możliwych analiz danych</b>		Raczej nie
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 5:</b>		<b>Niskie</b>
<b>Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?</b>	-	Nie dotyczy
<b>OGÓLNE RYZYKO WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO:</b>		<b>NISKIE</b>
<b>Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywane ryzyko błędu systematycznego?</b>	-	Nie dotyczy











## 15.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE


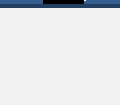




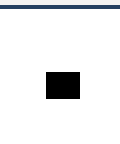

Tabela 78. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	NCT03260712 [18]-[20]	Sasaki i wsp. 2025 [22]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>6 punktów</b>	<b>2 punkty</b>

## 15.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 79. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Li i wsp. 2025 [27]	Wang i wsp. 2024 [28]	Xu i wsp. 2025 [29]	Vitale i wsp. 2024 [30]	Mauro i wsp. 2024 [31]	Wang i wsp. 2025 [32]	Whaley i wsp. 2025 [33]	Heumann i wsp. 2024 [34]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE		TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE		TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE		TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE		Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE		TAK	TAK	NIE (brak danych)	TAK	TAK	NIE (brak danych)	TAK	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE		TAK	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	TAK	NIE (brak danych)	TAK	TAK	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE		Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE		Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB)	TAK Częściowo TAK NIE		TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Li i wsp. 2025 [27]	Wang i wsp. 2024 [28]	Xu i wsp. 2025 [29]	Vitale i wsp. 2024 [30]	Mauro i wsp. 2024 [31]	Wang i wsp. 2025 [32]	Whaley i wsp. 2025 [33]	Heumann i wsp. 2024 [34]
dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <b>[Kluczowa domena]</b>	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT									
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT		Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono o jedynie badania RCT	TAK	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE		NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <b>[Kluczowa domena]</b>	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <b>[Kluczowa domena]</b>	TAK NIE		TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Li i wsp. 2025 [27]	Wang i wsp. 2024 [28]	Xu i wsp. 2025 [29]	Vitale i wsp. 2024 [30]	Mauro i wsp. 2024 [31]	Wang i wsp. 2025 [32]	Whaley i wsp. 2025 [33]	Heumann i wsp. 2024 [34]
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE		TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE		TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNE E NISKA		NISKA	KRYTYCZNE E NISKA	KRYTYCZNE E NISKA	UMIARKOWANA	KRYTYCZNE E NISKA	UMIARKOWANA	KRYTYCZNE E NISKA	KRYTYCZNE E NISKA

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

### 15.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 80. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/kwestionariusza														
<b>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.</b>	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane.</p> <p>2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane.</p> <p>3 stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane.</p> <p>4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.</p> <p>5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.</p> <p>Źródło: <a href="http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf">http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf</a></p>														
<b>Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień sprawności</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>0</b></td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td><b>1</b></td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td><b>2</b></td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td><b>3</b></td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td><b>4</b></td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td><b>5</b></td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table> <p>WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>.</p> <p>Źródło: <a href="http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/">http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/</a></p>	Stopień sprawności	Charakterystyka	<b>0</b>	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	<b>1</b>	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	<b>2</b>	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	<b>3</b>	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	<b>4</b>	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	<b>5</b>	Zgon.
Stopień sprawności	Charakterystyka														
<b>0</b>	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.														
<b>1</b>	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.														
<b>2</b>	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.														
<b>3</b>	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.														
<b>4</b>	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.														
<b>5</b>	Zgon.														
<b>Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.</b>	<p><b>Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne).</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b></td> <td>Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) &lt; 10 mm w osi krótkiej</td> </tr> <tr> <td><b>Odpowiedź częściowa (PR; ang. <i>partial response</i>)</b></td> <td>Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td> </tr> <tr> <td><b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b></td> <td>Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.</td> </tr> <tr> <td><b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b></td> <td>Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o <math>\geq 20\%</math> względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić <math>\geq 5</math> mm. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej	<b>Odpowiedź częściowa (PR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.	<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić $\geq 5$ mm. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.				
Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka														
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej														
<b>Odpowiedź częściowa (PR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym														
<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.														
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić $\geq 5$ mm. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.														

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza			
	<b>Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych RECIST 1.1.</b>			
	<b>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</b>		<b>Charakterystyka</b>	
	<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>		Zanik wszystkich zmian niemierzalnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).	
	<b>Nie-CR i nie-PD</b>		Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.	
	<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>		Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.	
	<b>Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.</b>			
	<b>Rodzaj odpowiedzi</b>	<b>Definicja</b>		
		<b>Zmiany mierzalne</b>	<b>Zmiany niemierzalne</b>	<b>Wystąpienia nowej zmiany</b>
	<b>CR – odpowiedź całkowita</b>	CR	CR	NIE
	<b>PR – odpowiedź częściowa</b>	CR	Nie CR/Nie PD	NIE
		CR	Brak oceny	NIE
		PR	Nie PD lub brak oceny	NIE
	<b>SD – stabilna choroba</b>	SD	Nie PD lub brak oceny	NIE
	<b>PD – progresja choroby</b>	PD	Każda odpowiedź	TAK/NIE
		Każda odpowiedź	PD	TAK/NIE
		Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	TAK
	<b>Brak oceny**</b>	Brak oceny wszystkich zmian	Nie PD	NIE
	<p>CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>), PR – częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>), SD –stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>), PD – progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>).</p>			
	<p>Źródło: Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.  <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksalipatyna.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksalipatyna.pdf</a></p>			
<p><b>European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)</b></p>	<p>Kwestionariusz ma na celu ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem pacjenta z chorobą nowotworową. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszący się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Wyniki punktowane są od 0 do 100 dla każdej ze skal objawów, skal funkcjonalnych i ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Wyższe wyniki w skalach funkcjonalnych i ogólnej ocenie stanu zdrowia/jakości życia wskazują odpowiednio na lepsze funkcjonowanie i stan zdrowia, podczas gdy wyższe wyniki na skalach objawów oznaczają większe nasilenie objawów.</p> <p>Klinicznie istotną różnicę definiuje się jako bezwzględną zmianę wyniku o 10 lub więcej punktów.</p> <p>Źródło: Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W i wsp. Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23). Ginekol Pol. 2010, 81, 262-267.</p>			

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza
<b>European Organisation for Research and Treatment 21-Item Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BIL21)</b>	<p>Kwestionariusz ma na celu ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem pacjenta z rakiem dróg żółciowych. Składa się z 21 pytań: 3 pojedynczych pozycji dotyczących działań niepożądanych związanych z leczeniem, trudności z workami/rurkami drenażowymi oraz obaw związanych z utratą masy ciała, dodatkowo 18 pozycji pogrupowanych jest w 5 skal, które dotyczą objawów bólu (4 pozycje), objawy zmęczenia (3 pozycje), objawów żółtaczki (3 pozycje), objawów lękowych (4 pozycje) oraz objaw związanych z jedzeniem (4 pozycje). Zgłaszane przez pacjentów działania niepożądane oceniane są w nominalnych kategoriach (np. „brak” do „bardzo poważne” lub „w ogóle” do „bardzo”).</p> <p>Klinicznie istotną różnicę definiuje się jako bezwzględną zmianę wyniku o 10 lub więcej punktów.</p> <p>Źródło: Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, Johnson CD, Sezer O, Pucciarelli S, Pereira SP, Chie WC, Banfield A, Ramage JK; EORTC Quality of Life Group. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. Br J Cancer. 2011 Feb 15;104(4):587-92</p>
<b>EQ-5D-5L (ang. The EuroQoL five dimensions, five level index)</b>	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części:</p> <p>A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako następujące możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie.</p> <p>B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.</p> <p>Źródło: <a href="https://euroqol.org/">https://euroqol.org/</a></p>

## 15.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 81. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 82. Narzędzie do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego - RoB2.

Ocena ryzyka błędu systematycznego		
Szczegóły badania:		
Referencja		
Projekt badania		
Porównywane interwencje	Interwencja: Komparator:	
Punkt końcowy oceniany pod kątem ryzyka błędu		
Określ oceniany wynik liczbowy (w przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input type="checkbox"/> Do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> Do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	<input type="checkbox"/> Stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> Niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. clinicaltrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy <input type="checkbox"/> „szara literatura” (np. nieopublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dotyczące badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB		
Pytanie	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (Tak/ prawdopodobnie tak/ prawdopodobnie nie/nie/brak informacji)
Domena 1 – Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego</b>		
<b>1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b>		
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 1</b>		
<b>Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?</b>		
<b>Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
<b>2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?</b>		
<b>2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, które z interwencji była przedzielona pacjentowi w trakcie badania&gt;</b>		
<b>2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była Tak/Prawdopodobnie Tak/brak informacji: czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?</b>		
<b>2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wyniki?</b>		
<b>2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4. była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?</b>		
<b>2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?</b>		
<b>2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istniał potencjał znacznego wpływu na wyniki braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przypisani?</b>		
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 2:</b>		
<b>Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanej interwencji?</b>		
<b>Domena 3 – brakujące dane o wynikach</b>		
<b>3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?</b>		
<b>3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?</b>		
<b>3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była nie/prawdopodobnie nie: czy brak</b>		

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego</b>		
wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 3:</b>		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
<b>Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		
4.2. Czy metody pomiaru punktu końcowego mogły się różnić pomiędzy grupami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była Tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 4</b>		
Opcjonalnie: jeśli jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
<b>Domena 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		
<b>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z....</b>		
5.2. ....wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego		
5.3. ...wielu możliwych analiz danych		
<b>Ocena ryzyka błędu dla domeny 5:</b>		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
<b>OGÓLNE RYZYKO WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO:</b>		

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena ryzyka błędu systematycznego		
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywane ryzyko błędu systematycznego?		Nie dotyczy

Tabela 83. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) [113].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wyników dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

**Tabela 84. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [117].**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	<b>0-8 punktów</b>

**Tabela 85. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* [118].**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomentowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze,</li> <li>- strategię wyszukiwania,</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia,</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego),</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych,</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny,</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”,</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań,</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację,</li> <li>- opisano interwencje,</li> <li>- opisano komparatory,</li> <li>- opisano punkty końcowe,</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację,</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study/s setting</i>),</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć „TAK”.</i></li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  <b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  <b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA  UMIARKOWANA  NISKA  KRYTYCZNIE NISKA

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 86. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy
Liczba pacjentów włączonych do badania:

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
<b>Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)</b>		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
<b>Charakterystyka pacjentów (płeć, wiek, zaawansowanie choroby itp.)</b>		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
<b>Wyniki</b>		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

**15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”**

**Dane podstawowe**

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®) W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	[REDAKOWANE]
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®) W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/autorzy Analizy klinicznej:</b>	[REDAKOWANE]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> czerwiec 2025 <u>Analiza kliniczna:</u> czerwiec 2025

<b>Pytanie</b>	<b>Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)</b>
<b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: czerwiec 2025).  <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 12.06.2025).
<b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b>	
<b>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
<b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.8 oraz w rozdz. 4.
<b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
<b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1,</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3 i 15.1,</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1.</li> </ul>
<b>2.5.</b> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, rozdz. 6, rozdz. 9 i rozdz. <u>15.6.</u>
<b>3.</b> Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2,</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 10 (Dyskusja).</li> </ul>
<b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b>	
<b>4.1.</b> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5 i 6; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatorów).
<b>4.2.</b> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3 oraz rozdz. 15.4.
<b>4.3.</b> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
<b>4.4.</b> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1 oraz 15.2.
<b>4.5.</b> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.,</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> </ul>
<b>4.6.</b> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5 oraz rozdz. 6, a także rozdz. 7, 8 i 8 oraz streszczenie.

<p><b>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8 i rozdz. 15.8.</p>
<p><b>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</b></p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p><b>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p><b>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>

## 15.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®) W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	[REDAKOWANE]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Czerwiec 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 15.1 i 14.2.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4, rozdz. 3 i rozdz. 15.1.
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> i <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 15.1.
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</b></li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</li> <li>• użyte operatory logiki Boole'a,</li> <li>• użyte filtry,</li> <li>• przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</li> <li>• liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</li> </ul>	Tak, rozdz. 15.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1 (rozdz. 15.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.13; rozdz. 15.14.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.7 i 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.11
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 6, rozdz. 9, rozdz. 15.6 i rozdz. 15.7.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwiąłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 15.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, i rozdz. 15.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 6, rozdz. 9 i rozdz. 15.7.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 7 oraz streszczenie.
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 15.5, 15.6.

<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 15.5 i 15.6 oraz streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 15.5, 15.6.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 10 (dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz 15.5, 15.6 i 15.7. W przypadku zidentyfikowanych przeglądów systematycznych część danych dotyczących wyjściowych danych wykorzystanych do meta-analiz znajduje się w tych opracowaniach.
<b>2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Tak, rozdział 6 (w meta-analizach/porównaniach pośrednich uwzględniono badania o podobnej metodycy).
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdział 2.4, rozdz. 3, rozdz. 5 – i rozdz. 15.6.
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 6 i 8 oraz 15.6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z porównaniami pośrednimi).
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 6 i 8 oraz 15.6 (w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z z porównaniami pośrednimi).
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6 i 8 oraz 15.6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z porównaniami pośrednimi).
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 6 i 8 oraz 15.6 (w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z porównaniami pośrednimi).
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>metodę Buchera,</b></li> <li>• <b>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</b></li> <li>• <b>metodę Bayesa,</b></li> <li>• meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis),</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	Tak, rozdz. 6 i 8 oraz 15.6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z porównaniami pośrednimi).
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</b></li> </ul>	Nie dotyczy.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</li> <li>• porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</li> </ul>	
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Tak, rozdz. 6 i 8 oraz 15.6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z porównaniami pośrednimi).
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Tak, rozdz. 6, 15.6 i 9 (Dyskusja) oraz 11.
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 15.5, 15.6 i 15.8.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 15.5, 15.6 i 15.8.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.8.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Częściowo tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.8.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie dotyczy.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.8.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jak i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Częściowo tak (tj. w zidentyfikowanych dokumentach – różne nowotwory w tym rak dróg żółciowych)
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5, 7, 8, i 15.5, 15.7, 15.8.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Nie dotyczy.
Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Tak, rozdz. wyniki meta-analiz znajdują się w referencjach zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?	Tak, rozdz. 5, 6 i 15.6 oraz w przypadku przeglądów systematycznych/MAIC – w referencjach do zidentyfikowanych NMA/MAIC.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Tak, rozdz. 5, 6 i 15.6 oraz w przypadku przeglądów systematycznych/MAIC – w referencjach do zidentyfikowanych NMA/MAIC.

<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 15.6 oraz w przypadku przeglądów systematycznych/MAIC – w referencjach do zidentyfikowanych NMA/MAIC.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 15.6 oraz w przypadku przeglądów systematycznych/MAIC – w referencjach do zidentyfikowanych NMA/MAIC.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5 i 15.4 (o ile podano takie dane w badaniach)
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędów systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.