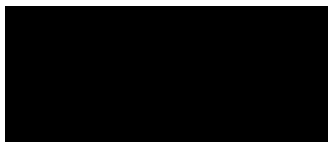




**PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®)  
W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU  
PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO  
LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, czerwiec 2025 (modyfikacja: październik 2025)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	16
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH.....	18
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG I RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH .....	19
2.4. DIAGNOSTYKA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH .....	20
2.5. ROKOWANIE W RAKU DRÓG ŻÓŁCIOWYCH .....	23
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH .....	25
2.7. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	26
2.8. METODY LECZENIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH.....	34
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	39
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB ROZSIANYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH..	46
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	47
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	54
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	54
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	56
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	58
6.1. PEMBROLIZUMAB I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	58
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	59
7. BIBLIOGRAFIA .....	63
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW .....	68
9. ANEKS .....	70
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	70
9.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	101

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AHS</b>	ang. <i>Alberta Health Service</i>
<b>AJCC</b>	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>ASR</b>	ang. <i>Age-standardized rate</i> ; Standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BCS</b>	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i>
<b>BTC</b>	ang. <i>Biliary tract cancer</i> ; Rak dróg żółciowych
<b>CA-19-9</b>	Antygen węglowodanowy
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CCA</b>	Łac. <i>Cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg [przewodów] żółciowych
<b>CEA</b>	Antygen karcinoembrionalny
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>EASL-ILCA</b>	ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i>
<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>ECPW</b>	ang. <i>Endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i> ; Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
<b>EUS</b>	Ultrasonografia endoskopowa
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
<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

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MCRP</b>	Cholangiopankreatografia metodą rezonansu magnetycznego
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
<b>NCI</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>pCCA</b>	ang. <i>Perihilar cholangiocarcinoma</i> ; <i>Okolowńękowy rak dróg żółciowych</i>
<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, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PR</b>	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QoL</b>	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
<b>RDŻ</b>	Rak dróg żółciowych
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>SD</b>	ang. <i>Stable disease</i> ; Stabilna choroba
<b>SEER</b>	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TNM</b>	ang. <i>Tumor, nodus, metastases</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu z uwzględnieniem cech guza, zajęcia węzłów chłonnych i obecności przerzutów odległych
<b>Technologia (interwencja) wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>UICC</b>	ang. <i>Union for International Cancer Control</i>
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1]), stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka (gruczolakoraka) dróg żółciowych, u osób dorosłych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną, w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach proponowanego, 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)” [2].

### PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

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

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.5 [2];

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie pembrolizumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1] i w proponowanym zmodyfikowanym programie lekowym B.5 [2];

**(C) komparator** (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.

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

### PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rak dróg żółciowych (ang. *biliary tract cancer*, BCT, pl. RDŻ) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z nabłonka wyścielającego drogi żółciowe. Ponad 90% nowotworów dróg żółciowych stanowią gruczolakoraki (wywodzące się z nabłonka gruczolowego) a pozostałe to zazwyczaj raki płaskonabłonkowe [3].

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 okołownikowy 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 [5], [6], [7].

#### Objawy, rokowanie i jakość życia pacjentów z rakiem dróg żółciowych

Objawy raka dróg żółciowych są uzależnione od lokalizacji nowotworu w drogach żółciowych jak również od stopnia zaawansowania. **We wczesnych stadiach choroba często przebiega bezobjawowo; z uwagi na występowanie wczesnych przerzutów, większość przypadków raka dróg żółciowych jest diagnozowana w zaawansowanym stadium, co znacznie pogarsza rokowanie** [3], [14]. Do najczęstszych objawów raka dróg żółciowych należą oznaki niedrożności dróg żółciowych, obejmujące: żółtaczkę, zażółcenie twardówki, jasne stolce, świąd skóry a także dolegliwości bólowe w obrębie brzucha. Pacjenci odczuwają też objawy ogólne, takie jak: przewlekłe zmęczenie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała [3]. **Wieloobjawowe obciążenie i agresywny przebieg choroby prowadzą do szybkiego pogorszenia jakości życia pacjentów.**

Rak dróg żółciowych jest trudnym do leczenia nowotworem, a obecnie dostępne metody leczenia są w dużej mierze nieskuteczne, co skutkuje niekorzystnym rokowaniem szczególnie w przypadku choroby zaawansowanej. Rak dróg żółciowych ma wysoki wskaźnik śmiertelności i niski wskaźnik przeżywalności na całym świecie [29]. Pięcioletni wskaźnik przeżycia wynosi mniej niż 20% na wszystkich etapach choroby [7], natomiast pięcioletni wskaźnik przeżycia w przypadku guzów nieoperacyjnych wynosi obecnie mniej niż 5%, a w przypadku guzów resekcyjnych mniej niż 40% [30]. Ponadto, 5-letni wskaźnik przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych wynosił 2-3% w latach 2012-2018 w USA [28]. Wynika to z faktu, że rak dróg żółciowych jest często diagnozowany w zaawansowanym stadium choroby, kiedy rokowanie jest złe, a opcje leczenia mają ograniczoną skuteczność [3].

**Diagnoza raka dróg żółciowych stanowi duże obciążenie psychiczne dla pacjentów oraz ich rodzin. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. W przypadku, gdy nie ma możliwości całkowitego wyleczenia choroby kluczowe jest poszukiwanie terapii o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednocześnie niewpływających negatywnie na jakość życia chorych.**

#### Epidemiologia raka dróg żółciowych oraz obciążenie ekonomiczne chorobą

Rak dróg żółciowych stanowi <1% wszystkich nowotworów u ludzi [33]. W badaniu GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Statistics*), w 2022 roku [31] 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 [3]. 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) [35]. Nowotwory pęcherzyka żółciowego w polskiej populacji występują częściej wśród kobiet

niż wśród mężczyzn [35]. 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) [8].

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 zaawansowania regionalnego. **Pod względem typu morfologicznego, 92% nowotworów złośliwych dróg żółciowych stanowiły gruczolakoraki, 7% raki nabłonkowe a 0,3% inne rzadkie typy morfologiczne** [3].

Obowiązujące w Polsce regulacje - Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 roku [36], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [37] definiują choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej dane epidemiologiczne, rak dróg żółciowych **spełnia kryteria schorzenia rzadkiego. Rzadkie choroby mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych a osoby na niechorujące powinny być uprawnione do takiej samej jakości i dostępności świadczeń jak inni pacjenci** [38].

**Rak dróg żółciowych, pomimo rzadkiego występowania generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne jak i ekonomiczne, co wynika przede wszystkim z późnej diagnozy, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych, a także z wysokich kosztów terapii, które rosną wraz z kolejnymi liniami leczenia.**

#### Metody leczenia I linii zaawansowanego lub uogólnionego raka dróg żółciowych

Położenie anatomiczne dróg żółciowych i umiejscowienie nowotworu w ich obrębie a także stopień zaawansowania w momencie podjęcia interwencji chirurgicznej sprawiają, że u zdecydowanej większości chorych (około 80%) niemożliwa jest radykalna onkologicznie resekcja guza [3]. U pacjentów nieoperacyjnych chorobę leczy się głównie za pomocą paliatywnych podejść terapeutycznych, których celem jest wydłużenie przeżycia, złagodzenie objawów i maksymalizacja jakości życia związanej ze zdrowiem [3].

Chemioterapia skojarzona cisplatyną i gemcytabiną od dawna jest metodą leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka dróg żółciowych. U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można także rozważyć stosowanie skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu. Oksaliplatyna może być substytutem cisplatyny w przypadku choroby nerek, a monoterapia gemcytabiną może być preferowana u pacjentów w słabym stanie sprawności (tj. stanie sprawności wynoszącym 2 w skali ECOG/WHO) [16], [49], [50]. Przełomem w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych było zakończone badanie III fazy TOPAZ-1, które jako pierwsze dostarczyło dowodów na poprawę przeżycia całkowitego przy zastosowaniu inhibitora punktu kontrolnego układu odpornościowego - durwalumabu w połączeniu ze standardem terapeutycznym tj. cisplatyną-gemcytabiną w porównaniu z samą chemioterapią. **Podobnie kolejne zakończone badanie III fazy, o akronimie KEYNOTE-966 wykazało, że dodanie immunoterapii w postaci pembrolizumabu do chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną istotnie wydłuża wskaźniki przeżycia, w tym przeżycie całkowite w rozpatrywanej populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych** [3], [46], [49].

**Z tego powodu ww. kombinacja immunoterapii (durwalumabu lub pembrolizumabu) i chemioterapii została uwzględniona w najnowszych wytycznych klinicznych [51], [53], [54], [55], [56], [57], [98] jako zalecane leczenie pierwszego rzutu w rozpatrywanej populacji pacjentów.**

#### Niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem dróg żółciowych

Z uwagi na fakt, że rak dróg żółciowych jest najczęściej diagnozowany w Polsce w stadium zaawansowanym (nieoperacyjnym), w przypadku którego wskaźniki przeżycia są niekorzystne oraz wynikające z tego wysokie obciążenie objawami, prowadzące do szybkiego pogarszania się funkcjonowania fizycznego i jakości życia, kluczowe jest zapewnienie możliwie najskuteczniejszego leczenia już od pierwszej linii. W rozpatrywanej populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba na:

- wprowadzanie do leczenia skutecznych terapii, wydłużających przeżycie przy jednoczesnym minimalnym negatywnym wpływie na jakość życia, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe;
- **zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych immunoterapii – wszystkich rekomendowanych przez wytyczne, w tym opcji wymagających krótszego, mniej obciążającego czasu podania.**

#### Interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®), w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną [1]. 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 [1].

Głównym badaniem klinicznym, w którym oceniano efektywność stosowania pembrolizumabu w I linii leczenia (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest badanie III fazy o akronimie **KEYNOTE-966, stanowiące podstawę rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu** [1], [46]. W badaniu KEYNOTE-966 wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych w porównaniu z placebo podawanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną wiąże się z [1], [46], [47]:

- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego i redukcją ryzyka zgonu o 17%;**
- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu i redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 13%;**
- trendem w kierunku zwiększenia szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie i wydłużeniem czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- porównywalnym wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Należy zaznaczyć, że pembrolizumab jest lekiem o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa, poznanym w toku wieloletnich badań w różnych wskazaniach onkologicznych [1]. Profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych w badaniu jest zasadniczo zgodny z dobrze znanymi profilami bezpieczeństwa monoterapii pembrolizumabem i chemioterapii.

Istnieją jednak pewne różnice w dawkowaniu oraz czasie trwania infuzji pomiędzy durwalumabem a pembrolizumabem [1], [94], mianowicie:

- w przypadku pembrolizumabu dozwolone są dwa alternatywne schematy dawkowania – co 3 lub co 6 tygodni podczas gdy w przypadku durwalumabu zaledwie jeden schemat (co 3 tygodnie wraz z chemioterapią a następnie co 4 tygodnie); **wydłużenie czasu pomiędzy infuzjami pembrolizumabu może być bardziej komfortowe dla pacjenta i wiązać się z rzadszymi wizytami w placówce służby zdrowia;**

- **zalecany czas trwania infuzji pembrolizumabem (30 minut) jest dwukrotnie krótszy od czasu infuzji durwalumabu (60 minut)**, co jest bardziej komfortowe dla pacjenta i wiąże się krótszym czasem spędzonym w placówce służby zdrowia i potencjalnie mniejszym obciążeniem personelu medycznego.

#### Wybór komparatora dla pembrolizumabu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, za odpowiedni komparator 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.

#### Rekomendacje finansowe dla pembrolizumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną we wnioskowanym wskazaniu

**Pembrolizumab jak dotychczas (październik 2025) nie był poddany ocenie przez AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu.** Kanadyjska agencja PBAC [75], francuska HAS [89] oraz niemiecka agencja G-BA [92] finalnie pozytywnie odniosły się do finansowania pembrolizumabu, stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Z kolei brytyjska agencja NICE i irlandzka NCPE nie przeprowadziły oceny zasadności finansowania pembrolizumabu stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu I linii zaawansowanego raka dróg żółciowych u dorosłych, z uwagi na brak złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny [77], [81], a walijska agencja AWMSG nie przeprowadza własnej oceny [83], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [77]. Podobnie szkocka agencja SMC nie rekomenduje refundacji pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych u dorosłych, z uwagi na brak złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny [79].

**Podsumowując, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych jest praktycznie niemożliwy do wyleczenia. Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych w porównaniu z placebo podawanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną:**

- wiąże się ze wzrostem skuteczności poprzez istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby jak i istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego;
  - cechuje się akceptowalną toksycznością - bezpieczeństwo i tolerancja terapii jest zgodna ze znanym, dobrze poznanym w toku wieloletnich badań profilem bezpieczeństwa immunoterapii;
  - wiąże się z porównywalnym wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem względem samej chemioterapii.
- Skuteczność pembrolizumabu jest porównywalna z inną dostępną immunoterapią, tj. durwalumabem, przy jednocześnie dwukrotnie krótszym czasie trwania infuzji i bardziej dogodnymi schematami dawkowania.

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 efektywnej terapii, istotnie poprawiającej wskaźniki przeżycia o jednocześnie krótszym czasie podania infuzji, mogącym zmniejszyć obciążenie terapią pacjenta i personel medyczny.

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda<sup>®</sup>, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1]) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka (gruczolakoraka) dróg żółciowych u osób dorosłych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda<sup>®</sup> (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną, w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego, 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)” [2].

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

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Keytruda<sup>®</sup>, pembrolizumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,

- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących pembrolizumabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest zarejestrowany w leczeniu różnych nowotworów złośliwych, w tym:

- niedrobnokomórkowego raka płuca, chłoniaka Hodgkina, raka urotelialnego, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, raka nerkowokomórkowego, raka jelita grubego, raka przełyku, potrójnie ujemnego raka piersi, raka endometrium, raka szyjki macicy, gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego;
- a także we wskazaniu stanowiącym przedmiot niniejszego wniosku, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych [1].

Podstawowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia pembrolizumabem (Keytruda®) w ramach uzgodnionego, 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)” [2] zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Kryteria włączenia do zmodyfikowanego programu lekowego B.5, z uwzględnieniem rozpatrywanego wskazania dla pembrolizumabu – sekcja dotycząca raka dróg żółciowych [2].**

**Proponowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla pembrolizumabu, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.5 w sekcji LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)**

W programie finansuje się leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych substancjami:

- 1) *durwalumab*;
- 2) ***pembrolizumab***.

Leczenie *durwalumabem* w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą *gemcytabinę* i *cisplatynę* albo ***pembrolizumabem*** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą *gemcytabinę* i *cisplatynę* dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych.

Do leczenia *durwalumabem* albo ***pembrolizumabem*** kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia *durwalumabem* albo ***pembrolizumabem*** kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).

### 1. Kryteria kwalifikacji

- 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych;
- 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;

**Proponowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla pembrolizumabu, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.5 w sekcji LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻŁĆIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)**

- 3) wiek 18 lat i powyżej;
- 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 6) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 9) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym);
- 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni *durwalumabem* albo *pembrolizumabem* w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

## Dawkowanie

### 1.1. Durwalumab

Zalecana dawka początkowa *durwalumabu* wynosi 1 500 mg podawana w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z *gemcytabiną* w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (p.c.) i *cisplatyną* w dawce 25 mg/ m<sup>2</sup> p.c. podawanymi w 1. i 8. dniu cyklu.

Cykle leczenia podawane są co 21 dni (3 tygodnie).

Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii *cisplatyną* i *gemcytabiną*. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.

Zalecana dawka *durwalumabu* stosowanego w monoterapii po zakończeniu podawania chemioterapii wynosi 1 500 mg co 4 tygodnie.

### 1.2. pembrolizumab

Zalecana dawka *pembrolizumabu* to 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 8. dniu 21-dniowego cyklu (3 tygodnie).

Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii *cisplatyną* i *gemcytabiną*. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.

Po zakończeniu podawania chemioterapii, dawkowanie pembrolizumabu w monoterapii należy kontynuować w schemacie 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.

## 2. Modyfikacja dawkowania

Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).

**Proponowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla pembrolizumabu, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.5 w sekcji LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)**

Dopuszczalne jest zmniejszenie dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku.

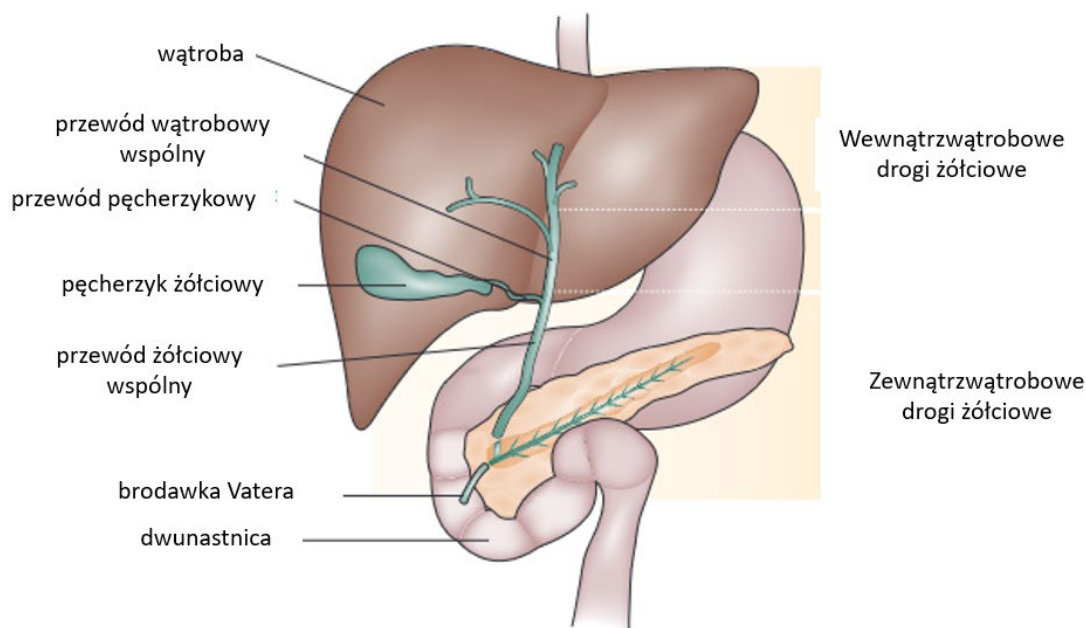
**Wnioskowane wskazanie dla pembrolizumabu [2] zostało zawężone względem zarejestrowanego [1] do subpopulacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych o podtypie histologicznym gruczolakoraka, który w praktyce stanowi około 90% raków dróg żółciowych.**

**Rozpatrywana populacja obejmuje chorych niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych jak również pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej), co oznacza w praktyce, że pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną będzie stosowany w pierwszej linii leczenia choroby, interpretowanej jako pierwsza linia systemowego leczenia paliatywnego. Jednocześnie należy zaznaczyć, że u zdecydowanej większości pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną nowotwór jest nieoperacyjny, co oznacza, że w tym aspekcie wnioskowane wskazanie dla pembrolizumabu [2] jest ogólnie zgodne z zarejestrowanym wskazaniem odnoszącym się do raka dróg żółciowych [1].**

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Drogi żółciowe to przewody łączące wątrobę z dwunastnicą, którymi transportowana jest żółć. Składają się one z takich struktur jak (Rysunek 1):

- zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe - części prawego i lewego przewodu wątrobowego znajdujące się poza wątrobą, wspólny przewód wątrobowy i wspólny przewód żółciowy;
- wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, zlokalizowane w wątrobie;
- pęcherzyk (woreczek) żółciowy, który koncentruje i przechowuje żółć wytwarzaną w wątrobie. Kiedy pokarm (zwłaszcza tłusty) jest trawiony, pęcherzyk żółciowy wysyła żółć przez przewód pęcherzykowy. Przewód pęcherzykowy łączy się ze wspólnym przewodem wątrobowym, tworząc przewód żółciowy wspólny. Wspólny przewód żółciowy przechodzi przez trzustkę, zanim połączy się z przewodem trzustkowym i opróżnia żółć do dwunastnicy w brodawce Vatera [3], [4].



**Rysunek 1. Schemat obrazujący anatomie dróg żółciowych (na podstawie ryciny zamieszczonej w referencji [11]).**

Rak dróg żółciowych (ang. *biliary tract cancer*, BCT, pl. RDŻ) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z nabłonka wyściełającego drogi żółciowe. **Ponad 90% nowotworów dróg żółciowych stanowią gruczolakoraki (wywodzące się z nabłonka gruczołowego) a pozostałe to zazwyczaj raki płaskonabłonkowe [3].**

Definicja i terminologia raka dróg żółciowych ewoluowały na przestrzeni lat, obejmując nowotwory pochodzące z różnych obszarów układu żółciowego i są podzielone na podgrupy w zależności od miejsca lokalizacji choroby.

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) atakuje przewód żółciowy wspólny poza wątrobą;
    - rak okołownikowy 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 brodawki Vatera;
- rak pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder cancer*; GBC), który występuje w komórkach pęcherzyka żółciowego [5], [6], [7], [8], [9], [10].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje nowotwory złośliwe dróg żółciowych pod kodami ICD-10 C22, C23 oraz C24 [12].

**Tabela 2. Nowotwory złośliwe dróg żółciowych - kody ICD-10 [12].**

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

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Za czynniki ryzyka rozwoju raka dróg żółciowych uważa się:

- schorzenia pęcherzyka żółciowego, w tym wieloletnią kamice pęcherzykową, zwłaszcza ze złoгами o wymiarach przekraczających 3 cm, polipy pęcherzyka żółciowego powyżej 1 cm średnicy, przewlekłe, wapniejące zapalenie pęcherzyka;
- torbiele dróg żółciowych;
- przewlekłe stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- wiek – najczęściej po 50. roku życia;
- choroby autoimmunologiczne np. choroba Crohna;
- palenie tytoniu i picie alkoholu;
- anomalie anatomiczne;
- predyspozycje genetyczne;
- płeć żeńską - w niektórych regionach świata rak pęcherzyka żółciowego w nieproporcjonalnym stopniu występuje u kobiet;
- ekspozycja na substancje rakotwórcze np. toluen, azbest, nitrozoaminy, benzen;
- infekcje bakteryjne (*Salmonella typhi* lub *Helicobacter bilis*);
- otyłość - każde zwiększenie wskaźnika masy ciała (BMI) o 5 kg/m<sup>2</sup> powoduje zwiększenie ryzyka raka pęcherzyka żółciowego o 25%. Podobnie, zwiększenie obwodu talii, bioder i stosunku talii do bioder oraz stosunku talii do wzrostu były powiązane wprost proporcjonalnie z ryzykiem zachorowania na raka dróg żółciowych [3], [8], [9], [10].

Kamica żółciowa jest jednym z najsilniej powiązanych czynników ryzyka raka pęcherzyka żółciowego. Przewlekłe podrażnienie nabłonka i uszkodzenie błony śluzowej prawdopodobnie predysponuje do rozwoju raka pęcherzyka żółciowego (niemniej jednak dokładny mechanizm pozostaje niewyjaśniony). Kamice żółciową w wywiadzie stwierdza się u około 70-90% pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego, chociaż rak pęcherzyka żółciowego rozwija się u około 0,5-3% pacjentów chorujących na kamice żółciową [3], [10].

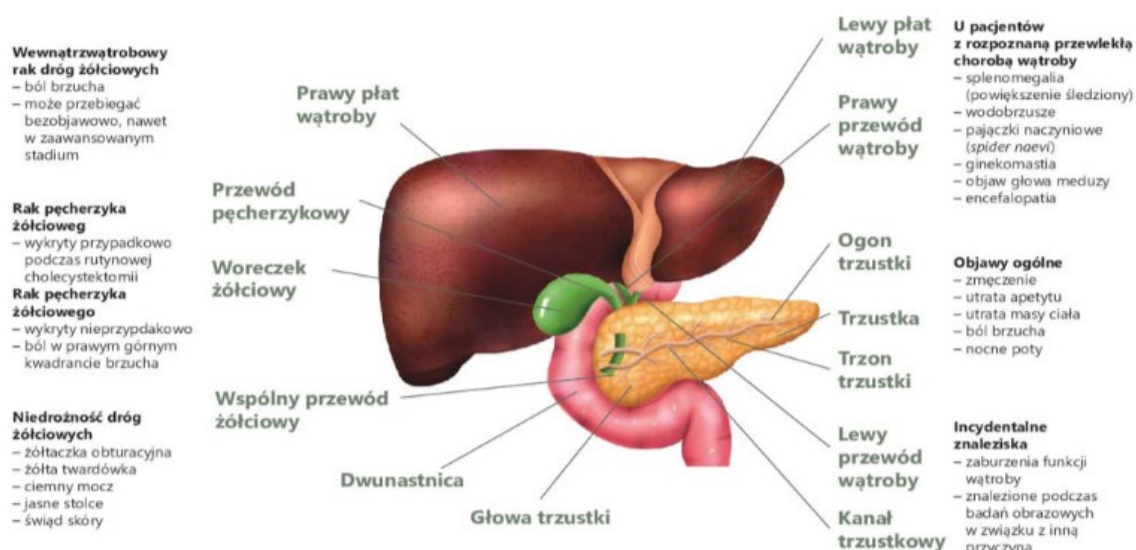
Podobnie, przewlekłe bakteryjne zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, wywołują uszkodzenia DNA i wpływają na proliferację tkanek, co sprzyja rozwojowi nowotworów w tym obszarze [3].

### 2.3. OBJAWY I PRZEBIEG I RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Objawy raka dróg żółciowych są uzależnione od miejsca lokalizacji nowotworu w drogach żółciowych (Rysunek 2) jak również od stopnia zaawansowania. We wczesnych stadiach choroba często przebiega bezobjawowo. Z uwagi na występowanie wczesnych przerzutów, większość przypadków raka dróg żółciowych jest diagnozowana w zaawansowanym stadium, co znacznie pogarsza rokowanie. Szacuje się, że mniej niż 20% przypadków raka pęcherzyka żółciowego jest uznawane za potencjalnie podatne na skuteczne chirurgiczne usunięcie w momencie diagnozy [3], [14].

Zasadniczo, do najczęstszych objawów raka dróg żółciowych zalicza się oznaki niedrożności dróg żółciowych, obejmujące: żółtaczkę, zażółcenie twardówki, jasne stolce, świąd skóry a także dolegliwości bólowe w obrębie brzucha. Pacjenci odczuwają też objawy ogólne, takie jak: przewlekłe zmęczenie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała [3]. Zatkanie przewodu pęcherzykowego masą nowotworu może spowodować objawy wodniaka pęcherzyka żółciowego lub prowadzić do zmian zapalnych. Jeśli pojawia się żółtaczkę, jest ona spowodowana naciekaniem zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i wnęki wątroby i świadczy o braku możliwości chirurgicznego leczenia. Ma charakter stały, nieustępujący po lekach rozkurczowych [10].

W przypadku wewnątrzwątrobowej lokalizacji żółtaczkę pojawia się późno. Najczęściej pacjenci uskarżają się na tępe bóle nadbrzusza, utratę masy ciała [13].



Rysunek 2. Schemat najczęstszych objawów w zależności od umiejscowienia nowotworu w obrębie dróg żółciowych – rycina pochodząca z Raportu „Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020” [3].

Raki dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych zlokalizowane po stronie lewej, rozprzestrzeniają się głównie do węzłów wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka oraz do węzłów chłonnych przeponowych dolnych. Raki dróg żółciowych położonych w prawym płacie wątroby przerzutują do prawostronnych węzłów chłonnych wnęki, a następnie do węzłów wrotno-kawalnych. Przerzuty do wątroby są częste, natomiast przerzuty do otrzewnej, kości, płuc i opłucnej są rzadkie. Raki dróg żółciowych wnęki charakteryzują się rozprzestrzeniem wzdłuż naczyń limfatycznych, pni okołonerwowych i okołoprzewodowych [13].

#### **2.4. DIAGNOSTYKA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

Diagnoza raka dróg żółciowych jest procesem etapowym, w którym pacjenci zwykle zgłaszają się z niespecyficznymi, heterogenicznymi objawami ze strony układu pokarmowego, co może utrudniać diagnozę. Nie ma również żadnych ostatecznych testów laboratoryjnych, które mogłyby wiarygodnie wykryć raka dróg żółciowych na wczesnym etapie, dlatego też diagnozuje się go zazwyczaj w zaawansowanym stadium, gdy u pacjentów występują objawy [15].

Gdy u pacjenta występują objawy, przeprowadza się szereg testów, w tym badanie fizykalne, badania krwi czy badania obrazowe [11].

Badania krwi stosowane w diagnostyce raka dróg żółciowych obejmują:

- poziom bilirubiny;
- poziom albuminy;
- testy czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfataza alkaliczna, gamma-glutamylotransferaza);
- markery nowotworowe - antygen karcinoembrionalny (CEA) i antygen węglowodanowy 19-9 (CA 19-9) [18].

Poziomy enzymów wątrobowych są zazwyczaj podwyższone w sytuacji naciekania dróg żółciowych czy zastoju żółci w drogach żółciowych, prowadzącej do uszkodzenia komórek wątroby [9].

Markery nowotworowe w surowicy CEA i CA 19-9 są często podwyższone u pacjentów z rakiem dróg żółciowych, ale nie są przydatne w jego diagnozie ze względu na brak czułości i swoistość [21], zatem ocena poziomu antygenów nowotworowych ma mniejsze znaczenie dla rozpoznania, ale duże dla weryfikacji skuteczności leczenia, dlatego muszą być ocenione przed leczeniem [9]. Markery te mogą być wykorzystywane prognostycznie do pomiaru odpowiedzi guza, ponieważ mogą dać wskazówkę co do postępu choroby [22], [23].

Pomimo udoskonalenia technik obrazowania takich jak badanie ultrasonograficzne (USG), magnetyczny rezonans jądrowy (MRI) i tomografia komputerowa (TK), to wykrywanie raka dróg żółciowych we

wczesnym stadium może być trudne, ponieważ objawy mogą przypominać lub być spowodowane współistniejącym zapaleniem pęcherzyka żółciowego [19].

Wczesne postacie raka dróg żółciowych mogą nie być widoczne w USG. Poszerzenie dróg wewnątrz- lub zewnątrz-wątrobowych może być jedynym objawem nasuwającym podejrzenie nowotworu. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny uzupełniają się. W celu zobrazowania drzewa żółciowego rekomenduje się połączenie rezonansu magnetycznego z cholangiopankreatografią (MRCP). PET-TK nie jest rutynowo zalecany. Bardzo cenne może być wykonanie endoskopowego USG (EUS) z biopsją [13].

W sytuacji, gdy podejrzewa się naciekanie dróg żółciowych lub dla uściślenia diagnostyki przedoperacyjnej, wskazane jest wykonanie badania wstecznej cholangiopankreatografii (ERCP) lub MRCP [9].

Techniki obrazowania, takie jak MRI dróg żółciowych, tomografia komputerowa klatki piersiowej lub ultrasonograficzne skany węzłów chłonnych, mogą jednakże pomóc w określeniu stopnia zaawansowania nowotworu po zdiagnozowaniu i ocenie odpowiedzi na leczenie [11], [20].

Ocena stopnia zaawansowania raka dróg żółciowych, podobnie jak innych nowotworów złośliwych jest nieodłącznym elementem prawidłowej diagnostyki. W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu używa się powszechnie klasyfikacji **TNM**, opisującej:

- wielkość guza pierwotnego (**T** ang. tumor) - im wyższy stopień **T**, tym nowotwór jest bardziej zaawansowany,
- stan regionalnych węzłów chłonnych (**N** ang. nodus) - określająca stopień rozprzestrzenienia nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych; gdzie N0 oznacza brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
- brak lub obecność przerzutów odległych (**M** ang. metastases), gdzie M0 oznacza brak przerzutów odległych a M1 – obecność przerzutów odległych.

Najczęściej stosowanym systemem do określania stopnia zaawansowania raka dróg żółciowych jest system TNM opracowany przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) i Union for International Cancer Control (UICC) (8. edycja) [9], [10], [17].

**Tabela 3. Stopnie zaawansowania raka dróg żółciowych na podstawie TNM wg American Joint Committee on Cancer (AJCC) i Union for International Cancer Control (UICC) (8. edycja) [17].**

	Guz	Węzły chłonne	Przerzuty
<b>Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych</b>			
<b>Stopień 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stopień IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stopień IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Stopień II</b>	T2	N0	M0
<b>Stopień IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stopień IIIB</b>	T4 każdy T	N0 N1	M0 M0
<b>Stopień IV</b>	każdy T	każdy N	M1
<b>Rak przewodu żółciowego okołownikowego</b>			
<b>Stopień 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stopień I</b>	T1	N0	M0
<b>Stopień II</b>	T2a-b	N0	M0
<b>Stopień IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stopień IIIB</b>	T4	N0	M0
<b>Stopień IIIC</b>	każdy T	N1	M0
<b>Stopień IVA</b>	każdy T	N2	M0
<b>Stopień IVB</b>	każdy T	Any N	M1
<b>Rak przewodu żółciowego dystalnego</b>			
<b>Stopień 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stopień I</b>	T1	N0	M0
<b>Stopień IIA</b>	T1 T2	N1 N0	M0 M0
<b>Stopień IIB</b>	T2 T3	N1 N0-1	M0 M0
<b>Stopień IIIA</b>	T1-3	N2	M0
<b>Stopień IIIB</b>	T4	każdy N	M0
<b>Stopień IV</b>	każdy T	każdy N	M1
<b>Rak pęcherzyka żółciowego</b>			
<b>Stopień 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stopień I</b>	T1	N0	M0
<b>Stopień IIA</b>	T2a	N0	M0
<b>Stopień IIB</b>	T2b	N0	M0
<b>Stopień IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stopień IIIB</b>	T1-3	N1	M0
<b>Stopień IVA</b>	T4	N0-N1	M0
<b>Stopień IVB</b>	każdy T każdy T	N2 każdy N	M0 M1

T – guz; N - węzły chłonne; M – przerzuty, Tis - Rak in-situ.

W celu ostatecznego zdiagnozowania raka dróg żółciowych należy pobrać materiał biopsyjny do badania histopatologicznego [9]. Ponieważ rozpoczęcie leczenia jest możliwe jedynie po uzyskaniu materiału do badania histopatologicznego, wykorzystuje się metody endoskopowe do pobrania materiału, ale także do odbarczenia pacjenta (np. usunięcie zalegającej żółci) [3].

#### Diagnostyka molekularna

Profilowanie molekularne raka jest zalecane, gdy rozpoczyna się leczenie systemowe pierwszego rzutu u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, zaawansowaną lub przerzutową, szczególnie u osób z dużym ryzykiem progresji lub nawrotu [51].

## **2.5. ROKOWANIE W RAKU DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

Rak dróg żółciowych ma wysoki wskaźnik śmiertelności i niski wskaźnik przeżywalności na całym świecie, w różnych krajach i regionach [29]. Pięcioletni wskaźnik przeżycia wynosi mniej niż 20% na wszystkich etapach choroby [7].

Rokowanie w przypadku chorych na raka dróg żółciowych zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania i możliwości resekcyjności guza. Pięcioletnie wskaźniki przeżycia wynoszą obecnie mniej niż 5% w przypadku guzów nieoperacyjnych i mniej niż 40% w przypadku guzów resekcyjnych [30]. Ponadto, 5-letni wskaźnik przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych wynosił 2-3% w latach 2012-2018 w USA [28]. Wynika to z faktu, że rak dróg żółciowych jest często diagnozowany w zaawansowanym stadium choroby, kiedy rokowanie jest złe, a opcje leczenia mają ograniczoną skuteczność [3].

Istnieją różnice we wskaźnikach śmiertelności i trendach według podtypu raka dróg żółciowych. Pięcioletnie względne wskaźniki przeżycia wahają się od 2% do 15% w przypadku iCCA (raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych), od 2% do 30% w przypadku eCCA (raka dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych) i od 2% do 70% w przypadku raka pęcherzyka żółciowego, w zależności od stadium choroby [14].

**Tabela 4. 5-letnie wskaźniki przeżycia pacjentów z rakiem dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2012-2018, na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results database) [28].**

Stadium zaawansowania	Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych	Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych
Zlokalizowana choroba (nie ma oznak, że rak rozprzestrzenił się poza drogi żółciowe)	23%	18%
Miejscowo zaawansowana (rak rozprzestrzenił się poza drogi żółciowe do pobliskich struktur lub węzłów chłonnych)	9%	18%
Przerzutowa (przerzuty odległe)	3%	2%

Częstość zachorowań i zgonów z powodu nowotworów pęcherzyka żółciowego ulega zmniejszeniu w krajach europejskich, szczególnie o historycznie wysokim zagrożeniu (Węgry, Czechy, Słowacja), prawdopodobnie z powodu wzrastającej liczby wykonywanych cholecystektomii [3].

Badanie Eurocare-5 wskazuje na gorsze rokowanie w przypadku wystąpienia raka dróg żółciowych u osób starszych bez względu na płeć i czas od chwili diagnozy. Średni wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych w Europie był:

- najwyższy u osób w wieku 45-54 lat (24,3%);
- najniższy u osób powyżej 75 lat (9,8%).

Płeć również wydaje się mieć pewny wpływ na przeżycie. Wskaźniki przeżyć 5-letnich (zarówno obserwowane jak i względne) w Europie były wyższe wśród mężczyzn niż u kobiet i wynosiły odpowiednio:

- 18,1% vs 15,9 dla względnego wskaźnika;
- 15,7% vs 14,9% dla obserwowanego wskaźnika [3].

Ogółem 1- i 5-letnie wskaźniki przeżyć względnych chorych na raka pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych w wybranych regionach Europy, zdiagnozowanych w latach 1999-2007 na podstawie bazy Eurocare-5 wynosiły odpowiednio w Polsce 28,6% i 12,4%, i były niższe od ogólnych wskaźników w Europie wynoszących odpowiednio 40,7% i 16,6% [3].

**Podsumowując, powyższe dane wskazują, że pacjenci z rakiem dróg żółciowym, a zwłaszcza zaawansowanym nieoperacyjnym, mają szczególnie niekorzystne wskaźniki przeżycia. W związku z powyższym, kluczowe jest poszukiwanie i wdrażanie terapii poprawiających rokowanie w tej populacji.**

## 2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Pacjenci z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych często doświadczają ciężkiego obciążenia objawami choroby, w tym: nudności, wymioty, ból brzucha, niewyjaśnioną utratę wagi, jasne stolce, ciemny moc, wzdęcia brzucha, żółtaczkę i gorączkę, co negatywnie wpływa na jakość życia. Pacjenci doświadczają również dużego obciążenia psychicznego, w tym zmęczenia, lęku i depresji, co dodatkowo obniża jakość życia. Wielorakie obciążenie ww. objawami często skutkuje szybkim pogorszeniem funkcjonowania fizycznego, samopoczucia emocjonalnego i obniżeniem ogólnej jakości życia. W związku z tym wczesne i skuteczne leczenie jest ważne dla poprawy jakości życia, a także śmiertelności u wielu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [24].

Celem leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych jest opieka paliatywna, w szczególności w celu wydłużenia przeżycia i poprawy lub utrzymania jakości życia. Chemioterapia systemowa może poprawić jakość życia związaną ze zdrowiem dzięki zmniejszeniu nasilenia objawów, jednak powoduje również negatywne skutki uboczne, takie jak: nudności, wymioty, biegunka i wypadanie włosów, co może skutkować znacznym obciążeniem dla pacjentów. Chemioterapia systemowa była standardowym leczeniem pierwszego rzutu zaawansowanego raka dróg żółciowych, jednak w ostatnich latach durwalumab lub pembrolizumab w połączeniu z gemcytabiną i kapecytabiną zostały uznane za nowy standard terapeutyczny w leczeniu rozpatrywanej populacji [25], [26], [46]. Wykazano, że dodanie immunoterapii durwalumabem lub pembrolizumabem do chemioterapii (gemcytabina plus cisplatina) w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych było dobrze tolerowane, bez znaczącej różnicy między grupą chemioimmunoterapii i chemioterapii pod względem czasu do pogorszenia jakości życia [27], [46].

Istnieją specyficzne kwestionariusze do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z rakiem dróg żółciowych czy ogólnie z nowotworami układu pokarmowego np. EORTC QLQ-HCC18, FACT-Hep, EORTC QLQ-BIL21, EORTC QLQ-PAN26 i EORTC QLQ-BIL21.

**Podsumowując, diagnoza raka dróg żółciowych stanowi duże obciążenie psychiczne dla pacjentów oraz ich rodzin. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. W przypadku, gdy nie ma możliwości całkowitego wyleczenia choroby kluczowe jest poszukiwanie terapii o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednocześnie nie wpływających na obniżenie jakości życia chorych.**

## 2.7. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH I OBCIĄŻENIE CHOROBA

### 2.7.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH NA ŚWIECIE

Rak dróg żółciowych stanowi <1% wszystkich nowotworów u ludzi. Rak przewodów żółciowych (CCA) jest drugim najczęściej występującym pierwotnym rakiem wątroby po raku wątrobowokomórkowym, stanowiąc ~10%-15% wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby. Globalny wskaźnik śmiertelności z powodu CCA wzrósł na całym świecie w ciągu ostatnich dziesięcioleci, zgodnie z bazami danych Światowej Organizacji Zdrowia i Panamerykańskiej Organizacji Zdrowia dla 32 wybranych lokalizacji w Europie, Ameryce, Azji i Oceanii. Standaryzowany według wieku wskaźnik zapadalności na CCA jest niski w Europie, USA i Australazji (0,3-3,5 przypadków na 100 000 mieszkańców); jednak w regionach, w których zakażenie przywrą wątrobową jest powszechne (np. Indochiny, Chiny i Korea), zapadalność jest nawet 40 razy wyższa, osiągając 85 przypadków na 100 000 mieszkańców w północno-wschodniej Tajlandii (najwyższa odnotowana wartość na świecie) [33].

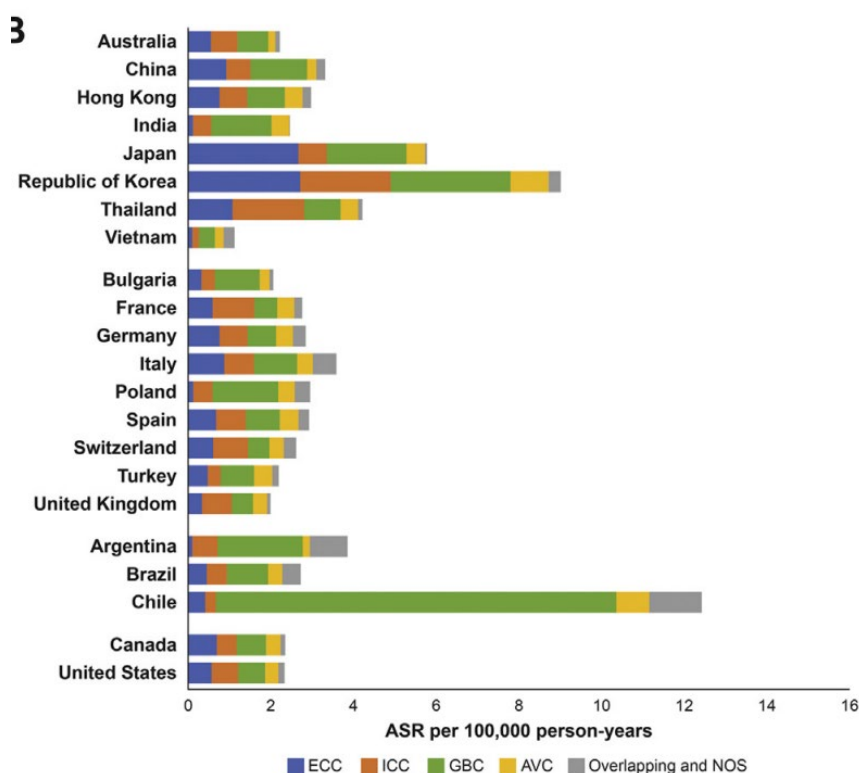
Epidemiologia raka dróg żółciowych bywa trudna do jednoznacznego ustalenia, ponieważ w zależności od źródła i podejścia analitycznego, dane dotyczące zapadalności/chorobowości raportowane są dla całej grupy raków dróg żółciowych, bądź w podziale na umiejscowienia anatomiczne guza, np. oddzielnie dla raka pęcherzyka żółciowego, osobno dla zewnątrzwątrobowych i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

W badaniu GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Statistics*), w 2022 roku [31] 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;
- pod względem zapadalności, 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;
- 5-letni współczynnik chorobowości dla raka pęcherzyka żółciowego został oszacowany na 2,1 na 100 000 mieszkańców;
- 5-letni współczynnik chorobowości dla raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych został oszacowany na 14,8 na 100 000 mieszkańców.

Zgodnie z danymi podanymi na portalu Orphanet, zarówno rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma; *ICD-10*: C22.1 C24.0 C24.8 C24.9), z chorobowością szacowaną na 1-9 na 100 000 osób jak i gruczolakorak pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (*ICD-10*: C23 C24.0 C24.1 C24.8 C28.9) należą do grona chorób rzadkich [32].

W opracowaniu Baria i wsp. 2022 [34] oszacowano globalne wskaźniki zapadalności dla ogólnego raka dróg żółciowych jak i jego poszczególnych podtypów (raka pęcherzyka żółciowego, iCCA, eCCA i raka brodawki Vatera), które obejmowały dane z lat 2008–2012. Wskaźniki zapadalności na raka dróg żółciowych różniły się w zależności od kraju, przy czym najwyższy był w Chile (standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na 100 000 mieszkańców [ASR]: 14,35) i Republice Korei (ASR: 10,37), a najniższy w Wietnamie (ASR: 1,25) i Wielkiej Brytanii (ASR: 2,29). Ogólnie rzecz biorąc, wskaźnik zapadalności na raka dróg żółciowych był wyższy w krajach azjatyckich w porównaniu z krajami zachodnimi. Wskaźnik zapadalności na raka pęcherzyka żółciowego był wyższy u kobiet niż u mężczyzn w większości krajów. Natomiast wskaźnik zapadalności na eCCA i iCCA był dwukrotnie wyższy u mężczyzn w krajach takich jak Bułgaria, Francja, Japonia, Republika Korei i Tajlandia. Wskaźniki zapadalności GBC były najwyższe w Chile, Republice Korei, Argentynie, Japonii i Indiach. Wskaźniki zapadalności eCCA były najwyższe w Japonii, Republice Korei, Chinach, Tajlandii, Chinach i Włoszech. Wskaźniki zapadalności na iCCA były najwyższe w Republice Korei, Tajlandii i Francji. Pod względem podtypu raka dróg żółciowych, w większości krajów, w tym w Polsce, najczęściej występował rak woreczka żółciowego (Rysunek 3) [34].



**Rysunek 3. Wskaźniki zapadalności na poszczególne typy raka dróg żółciowych standaryzowane względem wieku (ASR), w przeliczeniu na 100 000 osobo-lat, przedstawione w referencji [34].** Objasnienia: AVC – rak brodawki Vatera; ECC – rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych; ICC – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; GBC – rak woreczka żółciowego; NOS – rak bez ustalonego podtypu.

## 2.7.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH W POLSCE

W Polsce nowotwory dróg żółciowych stanowią około 1% zachorowań i 2,5% zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych [3].

### Zapadalność na raka dróg żółciowych w Polsce

W Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) [35] raportowane są ogólnodostępne dane dotyczące epidemiologii (zapadalności) dla rozpoznania:

- C24 – nowotwór złośliwy innych niedokładnie określonych części dróg żółciowych;
- C23 - nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego;
- C22 – nowotwory złośliwe wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (bez podziału na raka wątroby i dróg żółciowych).

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) [35].

Nowotwory pęcherzyka żółciowego w polskiej populacji występują częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn [35].

**Tabela 5. Zapadalność na nowotwory złośliwe dróg żółciowych w 2022 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2022 roku [35].**

	Rozpoznanie		
	C24 – nowotwór złośliwy innych niedokładnie określonych części dróg żółciowych	C23 - nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	C22 – nowotwory złośliwe wątroby i przewodów żółciowych wewnątrz wątrobowych
<b>Mężczyźni</b>			
<b>Bezwzględna liczba przypadków</b>	420	154	933
<b>Odsetek przypadków ze wszystkich nowotworów złośliwych</b>	0,5%	0,2%	1,0%
<b>Surowy współczynnik zapadalności na 100 000 mieszkańców</b>	2,3	0,8	5,1
<b>Standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na 100 000 mieszkańców</b>	1,2	0,4	2,8
<b>Kobiety</b>			
<b>Bezwzględna liczba przypadków</b>	455	440	609

	Rozpoznanie		
	C24 – nowotwór złośliwy innych niedokładnie określonych części dróg żółciowych	C23 - nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	C22 – nowotwory złośliwe wątroby i przewodów żółciowych wewnątrz wątrobowych
<b>Odsetek przypadków ze wszystkich nowotworów złośliwych</b>	0,6%	0,5%	0,7%
<b>Surowy współczynnik zapadalności na 100 000 mieszkańców</b>	2,8	2,3	3,1
<b>Standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na 100 000 mieszkańców</b>	1,1	1,0	1,3

### Chorobowość raka dróg żółciowych w Polsce

Dane dotyczące chorobowości raka dróg żółciowych pochodzą z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i odnoszą się szczegółowo do poszczególnych kodów ICD-10. W poniżej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego dróg żółciowych dla poszczególnych kodów ICD-10, na przestrzeni lat 2018-2022, na podstawie danych z NFZ [8]. W 2022 roku liczba osób z rozpoznaniem nowotworu złośliwego dróg żółciowych wynosiła 6 985 osób.

**Tabela 6. Liczba pacjentów (uwzględnione indywidualne numery PESEL) z rozpoznaniem raka dróg żółciowych (dla poszczególnych kodów ICD-10) na podstawie danych z NFZ, w latach 2018-2022 [8].**

Rozpoznanie główne i/lub Współistniejące ICD-10	Lata				
	2018	2019	2020	2021	2022
<b>C22.1 – Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych</b>	981	1 094	1 075	1 215	1 284
<b>C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego</b>	3 146	3 145	2 665	2 644	2 660
<b>C24.0 – Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe</b>	643	657	600	728	816
<b>C24.1 – Brodawka większa dwunastnicy Vatera</b>	1 068	1 132	1 180	1 241	1 296
<b>C24.8 – Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych</b>	498	487	457	473	506
<b>C24.9 – Drogi żółciowe, umiejscowienie nieokreślone</b>	1 031	1 150	1 182	1 245	1 298
<b>SUMA</b>	<b>6 832</b>	<b>7 102</b>	<b>6 547</b>	<b>6 747</b>	<b>6 985</b>

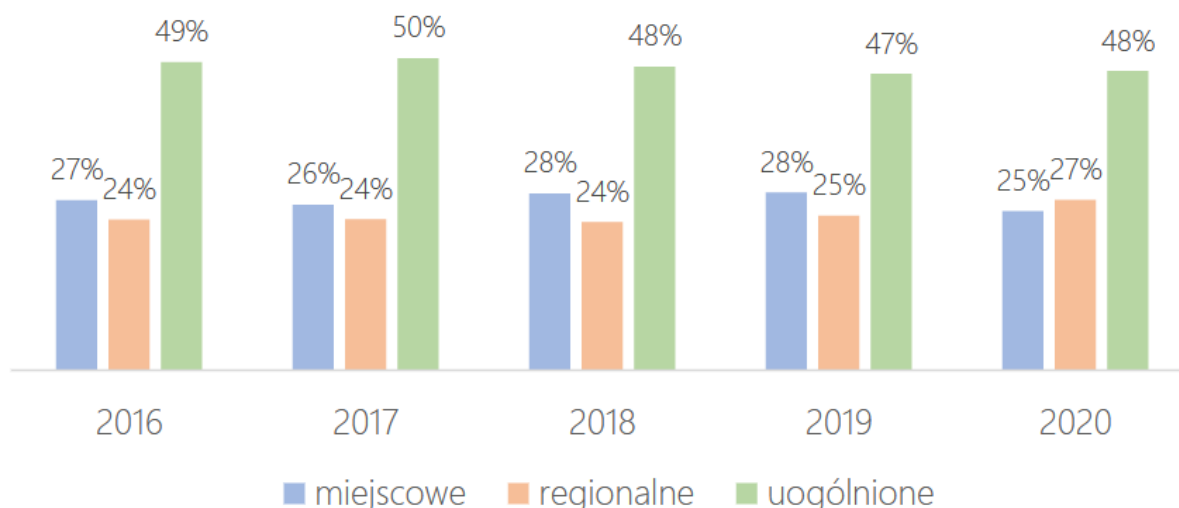
### Występowanie raka dróg żółciowych w zależności od lokalizacji guza

W Raporcie „Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020” [3], na podstawie danych z KRN z lat 2016-2020 oszacowano częstość występowania raka dróg żółciowych w poszczególnych lokalizacjach:

- 42% raków dróg żółciowych było zlokalizowanych w obrębie pęcherzyka żółciowego (najczęstsza lokalizacja);
- 16% w obrębie brodawki Vatera;
- 14% w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych;
- 9% w zewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych;
- w 15% przypadków nie został określony precyzyjny punkt wyjścia nowotworu;
- 2% nowotworów przekraczało jedno umiejscowienie w obrębie dróg żółciowych [3].

### Występowanie raka dróg żółciowych w zależności od stopnia zaawansowania w Polsce

Na podstawie danych z KRN z lat 2016-2020, w Raporcie [3] oszacowano częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania raka dróg żółciowych w Polsce. Z analizy wykluczono osoby (około 20% pacjentów), w przypadku, których nie raportowano stopnia zaawansowania. Dane z lat 2016-2020 wskazują, że 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 [3].



**Rysunek 4. Stadium zaawansowania nowotworów dróg żółciowych w momencie diagnozy zgłoszonych do KRN w latach 2016-2020 – wykres pochodzący z Raportu „Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020” [3]. Odsetki poszczególnych stadiów obliczono z uwzględnieniem pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące zaawansowania nowotworu.**

**Pod względem typu morfologicznego, 92% nowotworów złośliwych dróg żółciowych stanowiły gruczolakoraki, 7% raki nabłonkowe a 0,3% inne rzadkie typy morfologiczne. W**

oszacowaniach uwzględniono jedynie przypadki, w których określono typ morfologiczny nowotworu; przy czym należy zaznaczyć, że u 21% pacjentów wykluczonych z analizy niedokładnie określono typ morfologiczny nowotworu [3].

#### Rak dróg żółciowych w Polsce – sposoby leczenia

Dane z NFZ z lat 2016-2020 przedstawione w Raporcie [3] wskazują, że:

- od 22% do 26% pacjentów z rakiem dróg żółciowych było leczonych samą chemioterapią;
- od 32 do 36% pacjentów otrzymało jedynie leczenie chirurgiczne;
- od 16% do 19% chorych leczonych było chirurgicznie i z zastosowaniem chemioterapii;
- od 20% do 25% chorych było leczonych jedynie zachowawczo.

Odsetek pacjentów leczonych tylko systemowo był najwyższy wśród pacjentów rozpoznanych w 2020 roku i wynosił 26% [3].

Rozpatrując pacjentów leczonych systemowo w 2016 roku, większość pacjentów (65%) była leczona cisplatyną i/lub gemcytabiną, ale z czasem odsetek ten zmniejszał się do 64% wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2017 roku, 56% w 2018 roku, 60% w 2019 roku i 55% w 2020 roku. Zastosowanie terapii skojarzonej gemcytabiną i cisplatyną oraz fluorouracylu i kapecytabiny było drugim najczęstszym leczeniem systemowym, które otrzymywało około 20% pacjentów [3].

Od 1 października 2024 roku w Polsce jest refundowany durwalumab (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka dróg żółciowych, w ramach programu lekowego B.5 [60]. Zgodnie z danymi z uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2024 roku, w czasie 3 pierwszych miesięcy obowiązywania refundacji, do leczenia durwalumabem zakwalifikowano 213 pacjentów [97], co wskazuje na wysokie zapotrzebowanie na innowacyjne terapie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, a także na szybszy napływ pacjentów i tym samym szybsze wysycenie rynku niż w opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, ankietowanej na potrzeby AWA dla durwalumabu, która wskazywała na 600 pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu B.5 i 300 chorych, którzy mogli być w praktyce leczeni durwalumabem [8].

#### Rak dróg żółciowych jako choroba rzadka

Obowiązujące w Polsce regulacje - Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 r. [36], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [37] definiują choroby rzadkie jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej dane epidemiologiczne, rak dróg żółciowych **spełnia kryteria schorzenia rzadkiego. Rzadkie choroby mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych a osoby na nie chorujące powinny być uprawnione do takiej samej jakości i dostępności świadczeń jak inni pacjenci [38].**

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

### **2.7.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA**

Rak dróg żółciowych, podobnie jak każda jednostka chorobowa, generuje następujące kategorie kosztów:

- bezpośrednio:
  - medyczne, takie jak koszty leków, konsultacji lekarskich, opieki pielęgniarskiej, hospitalizacji czy badań diagnostycznych;
  - niemedyczne - wynikające z procesu leczenia, ale nie bezpośrednio związane z terapią, takie jak np. koszty transportu sanitarnego;
- pośrednie - związane z utratą produktywności przez chorego, wynikające z przebywania na zwolnieniu lekarskim, częściowym lub trwałym inwalidztwem, utratą dochodów, a także koszty opieki nad pacjentem ponoszone przez członków jego rodziny;
- niewymierne - związane z cierpieniem, bólem, prowadzące niejednokrotnie do znacznego obniżenia jakości życia pacjenta [39].

Nieoperacyjny lub rozsiały rak róg żółciowych jest niemożliwy do wyleczenia, zatem choroba ta generuje koszty przez całe życie pacjenta.

Dane dotyczące obciążenia społecznego i ekonomicznego rakiem dróg żółciowych w Polsce są ograniczone i pochodzą z raportu „Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016 – wnioski dla polityki zdrowotnej” [62]. Należy jednakże zaznaczyć, że dane z Raportu posiadają szereg ograniczeń:

- mogą być z znacznym stopniem nieaktualne, w tym z uwagi na inflację;
- zmianę standardu postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów z zaawansowanym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych poprzez finansowanie od 1 października 2024 roku w ramach programu lekowego B.5 immunoterapii durwalumabem;
- fakt, że w opracowaniu skupiono się na jednym województwie;
- uwzględnienie jedynie rozpoznania C22, którego największy udział stanowią raki wątroby; podczas gdy rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych i pęcherzyka żółciowego klasyfikowane są pod innymi kodami ICD-10 (C23 i C24).

Niemniej jednak w Raporcie wykazano, że w przypadku nowotworów złośliwych wątroby i dróg żółciowych (ICD-10 C22), przy uwzględnieniu 8 627 pacjentów w latach 2015/2016, wartość wydatkowanych środków przez płatnika publicznego w ramach leczenia szpitalnego wyniosła około

4 mln złotych, w tym średnio 5,5 tysiąca złotych w przeliczeniu na chorego płci męskiej i 4,6 tysiąca złotych na chorego płci żeńskiej. Największy udział w kosztach bezpośrednich stanowiły programy lekowe (39-45%) a następnie procedury zabiegowe (30-37%), chemioterapia (12%) i procedury zachowawcze/diagnostyka [62].

Wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione w województwie dolnośląskim oszacowano na 518,8 tysięcy złotych w roku 2016. Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy przyznane z tytułu nowotworów w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w latach 2014-2016 wyniosła 12,3 tysiąca złotych. **Oszacowano ponadto, że straty gospodarcze są średnio 7,5-7,8 razy większe od wydatków bezpośrednich na leczenie nowotworów wątroby [62].**

Podobnie, dane z innych krajów wskazują, że rak dróg żółciowych stanowi znaczne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej, ze względu na wysokie wykorzystanie zasobów i znaczne koszty pośrednie [40]. Co więcej, obciążenie to ma tendencję do eskalacji wraz z kolejnymi liniami terapii, co jest spowodowane wyższymi kosztami przyjęć do szpitali w późniejszych liniach [40], [42]. Dostępne opcje leczenia mogą wydłużać życie lub poprawiać jakość życia, jednak zgłaszano, że wiążą się z wydłużeniem czasu nieobecności w pracy, co skutkuje utratą produktywności, a zatem wysokimi kosztami pośrednimi [42].

W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych [40] oszacowano, że prawie 80% pacjentów z rakiem dróg żółciowych (nie ograniczając się do pacjentów w zaawansowanym stadium), którzy przeszli leczenie pierwszej linii (n=1490) w latach 2016–2020, zostało przyjętych do szpitala z powodu problemów związanych z chorobą. Spośród nich około 33% zostało przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej, a 33% odwiedziło izbę przyjęć z powodu problemów związanych z rakiem dróg żółciowych. Wzrost liczby przyjęć zaobserwowano wraz ze wzrostem linii terapii, zarówno w przypadku przyjęć do szpitala (1 linia: 30%; 2 linia: 32%; 3 linia: 33,2%), jak i przyjęć na oddział intensywnej opieki medycznej (1 linia: 8,5%; 2 linia: 10,7%; 3 linia: 13,4%), pomimo skrócenia czasu trwania każdej linii leczenia. Badanie wykazało również, że średnia miesięczna liczba dni w szpitalu na pacjenta, dla chorych otrzymujących terapię 1-, 2- i 3-linii wynosiła odpowiednio 0,8, 1,6 i 1,1 dni [40].

Co więcej, zarówno koszty ogólne, jak i związane z rakiem dróg żółciowych wzrosły w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. W przypadku pacjentów otrzymujących terapię pierwszego rzutu całkowity miesięczny koszt w przeliczeniu na pacjenta związany z rakiem dróg żółciowych wyniósł 16 761 USD, w przypadku 554 pacjentów otrzymujących terapię systemową drugiego rzutu koszt - 24 046 USD, a w przypadku 187 pacjentów otrzymujących terapię systemową trzeciego rzutu koszt - 23 256 USD [40].

W innym badaniu z USA [41] raportowano, że pacjenci z iCCA (n=624 pacjentów) w latach 2010–2019 generowali wyższe koszty pośrednie i koszty medyczne niż pacjenci z eCCA (n=380 pacjentów) w USA z powodu nieobecności w miejscu pracy, krótkoterminowej niepełnosprawności i długoterminowej

niepełnosprawności. W przypadku iCCA w porównaniu z eCCA zaobserwowano wyższe średnie koszty pośrednie ze wszystkich przyczyn w przypadku absencji (1 098 USD w porównaniu z 794 USD), podczas gdy podobne średnie koszty pośrednie ze wszystkich przyczyn zaobserwowano w przypadku krótkoterminowej niepełnosprawności (814 USD w porównaniu z 892 USD) i długoterminowej niepełnosprawności (796 USD w porównaniu z 809 USD). Całkowite średnie koszty opieki medycznej dla pacjentów z iCCA były wyższe niż dla pacjentów eCCA z tytułu absencji (10 249 USD w porównaniu do 9 062 USD), krótkoterminowej niepełnosprawności (11 788 USD w porównaniu do 9 589 USD) i długoterminowej niepełnosprawności (11 573 USD w porównaniu do 10 033 USD) [41].

Podstawowe problemy zdrowotne i powikłania związane z BTC, takie jak nadciśnienie i choroby wątroby, również przyczyniają się do ogólnego obciążenia kosztami [40], [42].

**Podsumowując, rak dróg żółciowych, pomimo rzadkiego występowania zarówno w Polsce jak i na świecie, generuje wysokie obciążenie społeczne jak i ekonomiczne, co wynika przede wszystkim z niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych, a także z wysokich kosztów terapii.**

## 2.8. METODY LECZENIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Stopień zaawansowania raka dróg żółciowych w momencie diagnozy w znacznym stopniu determinuje możliwości leczenia, a w szczególności podjęcie interwencji chirurgicznej. Przyczyny takie jak położenie anatomiczne dróg żółciowych i umiejscowienie nowotworu w ich obrębie a także stopień zaawansowania w momencie podjęcia interwencji chirurgicznej sprawiają, że u zdecydowanej większości chorych (około 80%) niemożliwa jest radykalna onkologicznie resekcja guza [3]. U pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym stadium raka dróg żółciowych, chorobę leczy się głównie za pomocą paliatywnych podejść terapeutycznych. Celem opieki paliatywnej jest wydłużenie przeżycia, złagodzenie objawów i maksymalizacja jakości życia związanej ze zdrowiem.

Z uwagi na cel niniejszej analizy, poniżej skupiono się na omówieniu opcji leczenia I linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

### 2.8.1. LECZENIE I LINII ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Chemioterapia od dawna jest metodą leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka dróg żółciowych, Najczęściej stosowaną i zalecaną chemioterapią w zaawansowanym stadium raka jest skojarzenie

gemcytabiny i cisplatyny, z udowodnioną przewagą w zakresie przeżycia w porównaniu z samą gemcytabiną. Rekomendowane dawkowanie obu leków w standardowej ramach terapii skojarzonej to:

- gemcytabina w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 1. i 8., co 21 dni;
- cisplatyna 25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, w dniu 1. i 8, co 21 dni [16], [49].

U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można także rozważyć stosowanie skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu. Oksaliplatyna może być substytutem cisplatyny w przypadku choroby nerek, a monoterapia gemcytabiną może być preferowana u pacjentów w słabym stanie sprawności (tj. stanie sprawności wynoszącym 2 w skali ECOG/WHO) [16], [49], [50].

W Polsce od wielu lat w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosowano gemcytabinę z cisplatyną lub 5 fluorouracyl, który jest włączony do schematu FOLFOX lub stosowany w monoterapii [3]. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej [8] udział poszczególnych schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych wynosi:

- 50% dla terapii skojarzonej gemcytabiną i cisplatyną;
- łącznie 10% dla schematu FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna), gemcytabina+oksaliplatyna, gemcytabina+5-fluorouracyl;
- 20% dla monoterapii: gemcytabiną, 5-fluorouracylem, cisplatyną;
- 20% dla najlepszej opieki wspomagającej.

Dane te są zasadniczo zbieżne z oszacowaniami z Raportu [3].

Przełomem w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych było zakończone badanie III fazy TOPAZ-1, które jako pierwsze dostarczyło dowodów na poprawę przeżycia całkowitego przy zastosowaniu inhibitora punktu kontrolnego układu odpornościowego – durwalumabu, w połączeniu ze standardem terapeutycznym tj. cisplatyną+gemcytabiną w porównaniu z samą chemioterapią. **Podobnie, kolejne zakończone badanie III fazy, o akronimie KEYNOTE-966 wykazało, że dodanie immunoterapii w postaci pembrolizumabu do chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną istotnie wydłuża wskaźniki przeżycia, w tym przeżycie całkowite w rozpatrywanej populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych** [3], [46], [49].

**Z tego powodu ww. kombinacja immunoterapii (durwalumabu lub pembrolizumabu) i chemioterapii gemcytabiną+cisplatyną została uwzględniona w najnowszych wytycznych klinicznych jako zalecane leczenie pierwszego rzutu w rozpatrywanej populacji pacjentów** (por. rozdz. 2.9).

## 2.8.2. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I PO TERAPII

Monitorowanie pacjentów z rakiem dróg żółciowych jest niezbędne zarówno w trakcie leczenia (dla oceny efektów terapii oraz pod kątem wystąpienia działań niepożądanych), jak również po jego zakończeniu. Badania przedmiotowe powinny wykonywać się u pacjentów z rakiem dróg żółciowych co 3–6 miesięcy przez 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy, a badania obrazowe – regularnie, w zależności od wskazań klinicznych [63].

Przed podaniem chemioterapii wykonuje się badania laboratoryjne, w tym morfologię krwi, próby wątrobowe, oznaczenie poziomu kreatyniny. Ponadto zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.5 [60], w celu monitorowania leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub rezonans odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych.

Po wykonaniu badań obrazowych oraz stężenia markerów nowotworowych (o ile istnieją specyficzne dla danego typu nowotworu) zaleca się przeprowadzenie oceny wyników leczenia zgodnie z obowiązującymi kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), zaprezentowanymi w poniższych tabelach [59], [61].

**Tabela 7. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [59], [61].**

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
<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 niespełniająca kryteriów PR lub PD
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

**Tabela 8. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [59], [61].**

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Nie-CR i nie-PD</b>	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

a) O ile są stosowane w danym typie nowotworu.

**Tabela 9. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [59], [61].**

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
<b>CR</b>	CR	Nie	<b>CR</b>
<b>CR lub PR</b>	Nie-CR i nie-PD	Nie	<b>PR</b>
<b>PR</b>	Nie-PD	Nie	<b>PR</b>
<b>SD</b>	Nie-PD	Nie	<b>SD</b>
<b>PD</b>	Każda odpowiedź	Tak lub nie	<b>PD</b>
<b>Każda odpowiedź</b>	PD	Tak lub nie	<b>PD</b>
<b>Każda odpowiedź</b>	Każda odpowiedź	Tak	<b>PD</b>

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

Systematyczna kontrola po zakończeniu leczenia umożliwia wykrycie wczesnej wznowy choroby nowotworowej i rozpoczęcie kolejnej linii terapii.

### 2.8.3. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 17 września 2025 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 października 2025 roku [60], w Polsce w terapii raka dróg żółciowych (C22, C23, C24) refundowany jest szereg substancji czynnych, które zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka dróg żółciowych (C22, C23, C24), z podziałem na kategorię dostępności [60] (stan na październik 2025).**

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna i wskazanie objęte refundacją
<p><b>Leki stosowane w ramach programów lekowych [poziom refundacji 100%]</b></p> <p><b>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)”</b></p>	<p>Leki refundowane w ramach programu lekowego w części dotyczącej raka dróg żółciowych: durwalumab.</p> <p>Leczenie <b>zaawansowanego raka dróg żółciowych</b> obejmuje:</p> <p>1) leczenie <b>durwalumabem</b> w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą <b>gemcytabinę</b> i <b>cisplatynę</b> dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych. Do leczenia <b>durwalumabem</b> kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia <b>durwalumabem</b> kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych;                  2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;                  3) wiek 18 lat i powyżej;</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna i wskazanie objęte refundacją
	<p>4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;</p> <p>8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>9) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym);</p> <p>10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni <i>durwalumabem</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatne.</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b></p>	<p>- kapecytabina (capecitabine), karboplatyna (carboplatin), gemcytabina (gemcitabinum): C22.1, C23, C24</p> <p>- cisplatyna (cisplatinum), cyklofosfamid (cyclophosphamidum), dakarbazyna (dacarbazine), doksorubicyna (doxorubicinum), etopozyd (etoposidum), fluorouracyl (fluorouracilum), ifosfamid (ifosfamidum), oksaliplatyna (oxaliplatinum), winkrystyna (vincristinum), winorelbina (vinorelbium): C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9</p> <p>- irinotekan (irinotecanum): C22, C22.1,</p> <p>- temozolomide (temozolomidum): C22.1 (RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWAŃTROBOWYCH <i>u dzieci do 18 roku życia</i>)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatne.</p>

Pembrolizumab jest aktualnie refundowany w ramach następujących programów lekowych [60]:

- B.4. LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18 – C20);
- B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45);
- B.9.FM LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50);
- B.10. LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI (ICD-10: C64);
- B.52. LECZENIE CHORYCH Z PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32);
- B.58. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16);
- B.59. LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43);
- B.141.FM LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68);
- B.148. LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54);

- B.159 LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53).

**Pembrolizumab (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) nie jest natomiast refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.**

## **2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

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

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytycznych dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, opublikowane w latach 2020-2025, w przypadku wytycznych polskich włączano także wytyczne, opublikowane w latach wcześniejszych.

**Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (stan na październik 2025).**

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – wytyczne polskie [98]	2025	<p style="text-align: center;"><b>Wytyczne dotyczące I linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (CCA):</b></p> <p><b>- Standardowym leczeniem pierwszej linii chorych bez przeciwwskazań jest skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną, optymalnie z dodatkiem durwalumabu lub pembrolizumabu (I, A).</b></p> <p style="padding-left: 40px;">— U chorych z przeciwwskazaniami do cisplatyny można zastosować oksaliplatinę (I, C). — U chorych niekwalifikujących się do dwulekowej chemioterapii można zastosować monoterapię gemcytabiną (III, B).</p> <p>W wytycznych zaznaczono, że wieloletnim standardem postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego CCA było skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny. <b>Obecnie potwierdzono korzyść z dołączenia immunoterapii – durwalumabu lub pembrolizumabu. Jest to optymalne postępowanie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez przeciwwskazań do stosowania wymienionych leków.</b></p> <p>U chorych z przeciwwskazaniami zarówno do immunoterapii, jak i dwuskładnikowej chemioterapii można stosować monoterapię gemcytabiną. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny można zastąpić ją oksaliplatiną.</p> <p style="text-align: center;">Jakość naukowych dowodów</p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p style="text-align: center;">Kategorie rekomendacji</p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C — Wskazania określane indywidualnie</p>
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – wytyczne polskie [16]	2015	<p style="text-align: center;"><b>Leczenie nieoperacyjnego raka pęcherzyka żółciowego</b></p> <p><b>Chemioterapia zawierająca gemcytabinę i cisplatynę została uznana za standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej.</b> U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii gemcytabiną lub skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatinę, nie została dostatecznie zdefiniowana. Nie określono wartości systemowego leczenia uzupełniającego u chorych po resekcjach radykalnych. Ze względu na wyniki analiz retrospektywnych, wskazujące na korzyści w odniesieniu do wskaźników przeżycia po zastosowaniu chemioradioterapii (zwykle monoterapia fluorouracylem), u chorych po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych można rozważyć wdrożenie takiego postępowania.</p> <p style="text-align: center;">Zalecany schemat terapii skojarzonej gemcytabiną i cisplatyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gemcytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 1. i 8., co 21 dni;</li> <li>- cisplatyna 25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, w dniu 1. i 8., co 21 dni.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Rak wewnątrztrętrowych dróg żółciowych</b></p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>Zasady prowadzenia paliatywnej chemioterapii dotyczące chorych w dobrym stanie sprawności i z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie, jak opisane powyżej: <b>chemioterapia oparta o schemat gemcytabina + cisplatyna</b>. W przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny podejmuje się próby chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z oksaliplatiną, monoterapii gemcytabiną lub fluorouracyłem – brak dowodów na skuteczność takiego postępowania.</p> <p><b>Metody leczenia raka brodawki Vatera</b> są opisane wraz w wytycznymi dotyczącymi leczenia raka trzustki. U chorych w stadium nieoperacyjnym paliatywnym zabiegiem zmniejszającym żółtaczkę jest endoskopowe protezowanie dróg żółciowych. Zasady paliatywnego postępowania chirurgicznego są podobne do stosowanych u chorych na raka głowy trzustki. Wartość chemioterapii w paliatywnym leczeniu jest niepewna. Mimo to u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej <b>należy rozważyć zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z cisplatyną</b>, ponieważ w badaniu III fazy, obejmującym również chorych z tym nowotworem, wykazano wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią gemcytabiną.</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu raka dróg żółciowych, ponieważ ukazały się przed publikacją kluczowych badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu jak i jego rejestracją w rozpatrywanym wskazaniu.</b></p> <p><i>Siła rekomendacji: nie podano siły zaleceń.</i></p>
<p><b>ESMO (European Society for Medical Oncology) – wytyczne europejskie [51]</b></p>	<p><b>2025</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia I linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych</b></p> <p>Schematy: cisplatyna-gemcytabina-durwalumab oraz <b>cisplatyna-gemcytabina-pembrolizumab</b> są rekomendowane w I linii leczenia [poziom dowodów: I, kategoria rekomendacji: A].</p> <p>W wytycznych zaznaczono, że <b>obecnie nie ma żadnych dostrzegalnych biomarkerów</b> klinicznych, biochemicznych ani molekularnych, ani żadnych istotnych różnic w skuteczności lub toksyczności, <b>które faworyzowałyby jeden inhibitor punktu kontrolnego układu odpornościowego względem drugiego.</b></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I - dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II - małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A - silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B - silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p>
<p><b>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) – wytyczne hiszpańskie [52]</b></p>	<p><b>2021</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia I linii miejscowo zaawansowanego raka dróg żółciowych</b></p> <p>Chemioterapia systemowa z góry jest leczeniem z wyboru w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym BTC (I, B). Terapia miejscowo-lokalna może być rozważana dopiero po początkowym okresie co najmniej 3–4 miesięcy chemioterapii systemowej (II, B). Zaleca się skojarzenie cisplatyny i gemcytabiny, jeśli to możliwe. Inne alternatywne schematy leczenia oparte są na fluoropirymidynach lub oksaliplatinie. Po początkowym okresie co najmniej 3–4 miesięcy chemioterapii systemowej, terapia lokoregionalna może zostać omówiona</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>przez wielodyscyplinarną komisję onkologiczną. Można rozważyć różne techniki radioterapii, w tym chemioradioterapię lub stereotaktyczną radioterapię ciała (SBRT), w zależności od lokalnej dostępności. Ponadto, ablacja częstotliwości radiowej, chemoembolizacja przez tętnicę lub radioembolizacja z mikrokulkami 90Y mogą być alternatywą w ICC. Należy przeprowadzić ponowną ocenę resekcyjności w miarę rozwoju terapii. Jeśli zostanie osiągnięte obniżenie stopnia zaawansowania guza podatnym na resekcję, należy rozważyć operację ratunkową. Ortotopowy przeszczep wątroby nie powinien być oferowany poza badaniem klinicznym w dużych i doświadczonych ośrodkach transplantacyjnych.</p> <p><b>Leczenie I linii przerzutowego raka dróg żółciowych:</b> Gemcytabina i cisplatyna to leczenie z wyboru jako terapia pierwszego rzutu u sprawnych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (I, A). Oksaliplatyna może być alternatywą dla cisplatyny u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, a monoterapia gemcytabiną lub fluoropirymidynami może być rozważana u pacjentów w podeszłym wieku (II, B).</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu raka dróg żółciowych, ponieważ ukazały się przed publikacją kluczowych badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu jak i jego rejestracją w rozpatrywanym wskazaniu.</b></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i> I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, poprawnie randomizowanego badania kontrolowanego badania; II: Dowody pochodzące z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych; (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka), lub z wielu serii czasowych lub istotnych wyników niekontrolowanych eksperymentów; III: Dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów opartych na doświadczeniu klinicznym; doświadczenia, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane</p>
<p><i>British Society of Gastroenterology (BSG) – wytyczne brytyjskie [53]</i></p>	<p><b>2024</b></p>	<p><b>Wytyczne odnoszące się do leczenia raka dróg żółciowych</b></p> <p>Chemioterapia cisplatyną plus gemcytabiną jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. <b>Immunoterapia może być dodana do chemioterapii gemcytabiną+cisplatyną, jeśli zostanie zarejestrowana i będzie dostępna, biorąc pod uwagę skalę korzyści i toksyczności.</b></p> <p>W wytycznych omówiono pozytywne wyniki badań III fazy dotyczących zastosowania gemcytabiny+cisplatyny+durwalumabu (badanie TOPAZ-1) oraz gemcytabiny+cisplatyny+pembrolizumab (badanie KEYNOTE-966) w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.</p> <p>Siła rekomendacji: SILNA, Jakość dowodów: WYSOKA</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>a) Wysoka jakość dowodów: Autorzy są bardzo przekonani, że przedstawione oszacowania są bardzo zbliżone do wartości rzeczywistej. Można to zinterpretować w następujący sposób: istnieje bardzo niskie prawdopodobieństwo, że zostaną przedstawione badania zmieniające przedstawione wnioski.</p> <p>b) Umiarkowana jakość dowodów: Autorzy są pewni, że przedstawione oszacowania są bliskie wartości prawdziwej, ale również jest możliwe, że będą się znacznie różnić. Stąd dalsze badania mogą całkowicie zmienić wnioski.</p> <p>c) Niska jakość dowodów: Autorzy nie są pewni szacowanego efektu i rzeczywista wartość może się znacznie różnić – to znaczy, że dalsze badania prawdopodobnie zmienią przedstawione wnioski w całości.</p> <p>d) Bardzo niska jakość dowodów: Autorzy nie posiadają zaufania do przedstawionych oszacowań i jest prawdopodobne, że wartość prawdziwa zasadniczo się od nich różni. Można to zinterpretować, że nowe badania najprawdopodobniej zmienią całkowicie prezentowane wnioski.</p> <p>Jakość dowodów: GRADE</p>
<p>Alberta Health Service (AHS) - wytyczne kanadyjskie [54]</p>	<p>2023</p>	<p><b>Choroba nieoperacyjna lub z przerzutami</b></p> <p>- należy zaproponować elementy leczenia paliatywnego w celu utrzymania i/lub poprawy jakości życia. W pewnych okolicznościach można rozważyć radioterapię lub operację paliatywną. Należy rozważyć wczesne skierowanie do leczenia paliatywnego w celu leczenia objawów.</p> <p>- pacjenci z gruczolakorakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem dróg żółciowych i złożonym rakiem dróg żółciowych wątrobowokomórkowych są leczeni podobnie, chociaż rokowanie może się różnić w zależności od podtypu nowotworu.</p> <p>- leczenie preferowane: durwalumab z gemcytabiną i cisplatyną przez maksymalnie osiem cykli, a następnie monoterapia durwalumabem (poziom dowodów I, stopień zalecenia A).</p> <p>Alternatywnie: gemcytabina + cisplatyna (poziom dowodów 1).</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu raka dróg żółciowych, ponieważ ukazały się przed jego rejestracją w rozpatrywanym wskazaniu.</b></p> <p><i>Poziomy dowodów</i></p> <p>I: Dowody z co najmniej jednego dużego, badania RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją, pozbawionych heterogeniczności.</p> <p>II: Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, w których wykazano heterogeniczność.</p> <p>III: Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</p> <p>V: Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinia ekspertów.</p> <p><i>Sila zaleceń</i></p> <p>A.: Mocne dowody na skuteczność i znaczne korzyści kliniczne; zdecydowanie zalecane.</p> <p>B: Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane.</p> <p>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty itp.); opcjonalny.</p> <p>D: Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; generalnie niezalecane.</p> <p>E: Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; nigdy niezalecane</p>
<p>European Association for the Study of the Liver (EASL-ILCA) –</p>	<p>2023</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</b></p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<b>wytyczne europejskie [55]</b>		<p>Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i dobrym stanem ogólnym powinni być leczeni gemcytabiną+cisplatyną (jako chemioterapią pierwszego rzutu) z dodatkiem durwalumabu, jeśli jest dostępny (poziom dowodów 1, silne zalecenie, silny konsensus).</p> <p>U pacjentów z rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i upośledzonym stanem sprawności, monoterapia gemcytabiną lub terapia skojarzona S-1 może zapewnić porównywalną skuteczność przy mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych (poziom dowodów 2, słabe zalecenie, konsensus).</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu raka dróg żółciowych, ponieważ ukazały się przed jego rejestracją w rozpatrywanym wskazaniu.</b></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przeglądy systematyczne (jednorodne) badań randomizowanych</li> <li>2. Badania randomizowane lub badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne badań o niższej jakości (tj. bez randomizacji, retrospektywnych)</li> <li>3. Przeglądy systematyczne badań o niższej jakości (tj. bez randomizacji, retrospektywnych)</li> <li>4. Serie przypadków, kontrole historyczne</li> <li>5. Opinia eksperta</li> </ol> <p><i>Silna – powinno, należy, jest zalecane; nie powinno, nie należy, nie jest zalecane</i>  <i>Słaba lub otwarta – może, sugeruje się; nie może, nie jest sugerowane</i></p>
<b>National Cancer Institute (NCI) – wytyczne amerykańskie [56]</b>	<b>2025</b>	<p><b>Leczenie nieoperacyjnego raka dróg żółciowych (w tym przerzutowego lub nawrotowego)</b></p> <p>Do opcji leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia paliatywna;</li> <li>- chemioterapia,</li> <li>- immunoterapia;</li> <li>- terapie celowane.</li> </ul> <p>W przypadku pacjentów z odpowiednim stanem sprawności i przy zachowanej funkcji narządów można zastosować następujące schematy chemioterapii systemowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gemcytabinę i cisplatynę [poziom wiarygodności: A1], która jest standardowym leczeniem I linii;</li> <li>- kapecytabinę i oksaliplatynę (XELOX),</li> <li>- gemcytabinę i oksaliplatynę (GEMOX);</li> <li>- gemcytabinę i kapecytabinę.</li> </ul> <p><b>Wyniki badania TOPAZ-1 i KEYNOTE-966 wskazują, że zastosowanie durwalumabu lub pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną może stanowić nowy standard terapeutyczny w leczeniu I linii [poziom wiarygodności: A1].</b></p> <p>Wszyscy pacjenci z nieoperacyjną, przerzutową lub nawracającą chorobą, którzy nie otrzymali jeszcze inhibitora punktu kontrolnego, powinni przejść badania molekularne w kierunku niedoboru naprawy niedopasowania (dMMR) lub guzów o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>(MSI-H). Ekstrapolacja z podgrupy pacjentów z guzami przewodu pokarmowego i wątroby, trzustki i dróg żółciowych w badaniach I-PREDICT (NCT02534675) i KEYNOTE-158 (NCT02628067), pacjenci z guzami dMMR lub MSI-H mogą rozważyć leczenie pembrolizumabem. [Poziom wiarygodności C3].</p> <p><i>Poziom wiarygodności dowodów:</i></p> <p><i>A1 – randomizowane badania kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) oceniające przeżycie całkowite, całkowite przeżycie od określonego czasu, śmiertelność całkowitą lub śmiertelność z określonej przyczyny.</i></p> <p><i>B1 - randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.</i></p> <p><i>C3 - seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania, do których nie włączano pacjentów, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi na leczenie lub pomiar jakości życia</i></p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - wytyczne amerykańskie (USA) [57]</b></p>	<p><b>2025</b></p>	<p><b>Pierwsza linia leczenia nieresekcyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych:</b> Preferowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durwalumab + gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1)</li> <li>- pembrolizumab + gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1)</li> </ul> <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1);</li> <li>- kapecytabina + oksaliplatyna;</li> <li>- Folfox;</li> <li>- gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą;</li> <li>- gemcytabina + kapecytabina;</li> <li>- gemcytabina + oksaliplatyna;</li> <li>- monoterapie: 5-fluorouracyl, kapecytabina, gemcytabina.</li> </ul> <p>Panel NCCN uznał terapię skojarzoną z durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, a także terapię skojarzoną pembrolizumab +gemcytabina+ cisplatyna, jako preferowane opcje leczenia ogólnoustrojowego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych. Durwalumab w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest również zalecaną opcją leczenia pacjentów, którzy rozwinęli nawracającą chorobę &gt; 6 miesięcy po operacji z intencją leczniczą i &gt; 6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, o ile nie określono inaczej.</i> <i>Kategoria 1 – jednogłośnie zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i> <i>Kategoria 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A - opierając się na dowodach niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p>
<p><b>American Society of Clinical Oncology (ASCO) – wytyczne amerykańskie [58]</b></p>	<p><b>2019</b></p>	<p><b>Zidentyfikowane wytyczne z 2019 roku uznano za nieaktualne i odstąpiono od ich opisywania</b></p>

### Podsumowanie wytycznych odnoszących się do leczenia pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych

Wytyczne SEOM z 2021 roku [52] zostały opublikowane przed ukazaniem się kluczowych badań III fazy dla immunoterapii w rozpatrywanym wskazaniu (tj. badań TOPAZ-1 i KEYNOTE-966), w związku z czym zalecono w nich stosowanie chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie (w przypadku chorych w dobrym stanie sprawności) [16]. W przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny podejmuje się próby chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną, monoterapii gemcytabiną lub fluorouracyłem [16].

**Wszystkie najnowsze zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK z 2025 roku [98], ESMO z 2025 roku [51], BSC z 2024 roku [53], AHS z 2023 roku [54], EASL-ILCA z 2023 roku [55], NCI z 2025 roku [56] oraz NCCN z 2025 roku [57] zalecają stosowanie w pierwszej linii miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych immunoterapii:**

- durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną [51], [53],[54], [55], [56], [57], [98] lub
- pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną [51], [53], [56], [57], [98].

W wytycznych ESMO 2025 zaznaczono, że obecnie nie ma żadnych biomarkerów klinicznych, biochemicznych ani molekularnych, ani żadnych istotnych różnic w skuteczności lub toksyczności, które faworyzowałyby jeden inhibitor punktu kontrolnego układu odpornościowego (tj. durwalumab i pembrolizumab) względem drugiego [51].

#### **2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB ROZSIANYM RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

Wraz z rosnącym stopniem zaawansowania raka dróg żółciowych, pacjenci doświadczają większego obciążenia objawami związanymi z nowotworem i leczeniem, które mogą niekorzystnie wpływać na jakość życia [3], [10], [24], [25], [26]. Ze względu na słaby stan zdrowia pacjentów z zaawansowanym stadium, druga i kolejne linie chemioterapii są często przeciwwskazane, **zatem kluczowe jest zapewnienie możliwie najskuteczniejszego leczenia już od pierwszej linii.**

Istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba sukcesywnego opracowywania i wprowadzania do lecznictwa skutecznych terapii, **wydłużających przeżycie przy jednoczesnym minimalnym negatywnym wpływie na jakość życia, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe. Przełomem w leczeniu I linii zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka**

**dróg żółciowych było wprowadzenie do leczenia immunoterapii (durwalumabu lub pembrolizumabu) stosowanych wraz z gemcytabiną i cisplatyną, które są rekomendowane przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (por. rozdz. 2.9). W Polsce spośród immunoterapii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest jedynie durwalumab. Niemniej jednak terapia tym lekiem posiada pewne ograniczenia w postaci długiego czasu podania dożylnego, wynoszącego 60 minut przez linię infuzyjną [94], co może być uciążliwe dla pacjentów, ich opiekunów a także pracowników służby zdrowia.**

**Niezwykle istotne więc jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych immunoterapii – wszystkich rekomendowanych przez wytyczne, w tym opcji wymagających krótszego, mniej obciążającego czasu podania.**

**W związku ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem w przypadku zaawansowanego lub rozsianego raka dróg żółciowych, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznego leczenia już od pierwszej linii leczenia a także poszerzenia gamy dostępnych opcji terapeutycznych, szczególnie wymagających krótszego, mniej obciążającego podawania.**

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w skojarzeniu gemcytabiną i cisplatyną [1].

Interwencja wnioskowana - Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) – zarejestrowane wskazania oraz status rejestracyjny na terenie Unii Europejskiej

Zgodnie informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda® [1] (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, które to wskazanie stanowi przedmiot niniejszej analizy. Ponadto pembrolizumab jest zarejestrowany w leczeniu szeregu innych nowotworów złośliwych w tym: raka płuc, czerniaka, chłoniaka Hodgkina, raka szyi i głowy, raka nerkowokomórkowego, przełyku, piersi, endometrium, żołądka czy szyjki macicy [1].

**Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dla pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną zostało zawężone względem zarejestrowanego wskazania do pacjentów z rakiem dróg żółciowych o podtypie gruczolakoraka, który stanowi zdecydowaną większość (około 90%) raków dróg żółciowych [3], co odpowiada**

refundowanemu w ramach programu lekowego B.5. wskazaniu dla durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.

#### Dawkowanie pembrolizumabu i czas trwania terapii

Leczenie produktem Keytruda® musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

**Zalecana dawka pembrolizumabu (produktu leczniczego Keytruda®) u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [1].**

Modelowanie i symulacja zależności ekspozycji od dawki dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu wykazało, że nie ma klinicznie istotnych różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie pomiędzy dawkowaniem pembrolizumabu w monoterapii w dawce 200 mg co 3 tygodnie, 2 mg/kg co 3 tygodnie (schemat zarejestrowany tylko przez FDA w Stanach Zjednoczonych) i 400 mg co 6 tygodni. Schemat dawkowania co 6 tygodni wybrano poprzez dopasowanie ekspozycji do zarejestrowanych schematów dawkowania co 3 tygodnie (200 mg i 2 mg/kg). Ekspozycja oczekiwana dla pembrolizumabu stosowanego w dawce 400 mg co 6 tygodni była podobna do ekspozycji dla schematów 200 mg i 2 mg/kg co 3 tygodnie i niższa od dawki 10 mg/kg podawanej co 2 tygodnie. Udowodnione zależności między ekspozycją a reakcją na pembrolizumab w pięciokrotnie większym zakresie dawek (2 mg/kg co 3 tygodnie do 10 mg co 2 tygodnie) potwierdzają, że skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo dawki 400 mg co 6 tygodni będą podobne do dawek 200 mg i 2 mg/kg co 3 tygodnie w przypadku różnych typów nowotworów [1], [43], [44].

W przypadku stosowanych jednocześnie z pembrolizumabem produktów leczniczych w leczeniu skojarzonym (np. gemcytabiny i cisplatyny), dawkowanie należy prowadzić zgodnie z ChPL tych leków [1].

Pacjentom powinno się podawać pembrolizumab do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [1]. 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.

W przypadku podawania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, pembrolizumab należy podawać jako pierwszy [1].

### Pembrolizumab – mechanizm działania

Założeniem terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli jest odblokowanie aktywności układu immunologicznego, który nie jest w stanie efektywnie odpowiadać na obecność nowotworu. 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 mikrośrodkowisku guza [1], [45].

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 niska. 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. Obserwacje te doprowadziły do rozpoczęcia badań nad stosowaniem immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią [46], które zakończyły się sukcesem i między innymi rejestracją pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych [1].

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) tj. interwencji wnioskowanej, znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 9.1).

### **Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych**

Głównym badaniem klinicznym, w którym oceniano efektywność stosowania pembrolizumabu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutowym rakiem dróg żółciowych, jest badanie III fazy o akronimie **KEYNOTE-966, stanowiące podstawę rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu** [1], [46].

Kluczowe informacje dotyczące metod przeprowadzenia ww. badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Metody przeprowadzenia badania KEYNOTE-966, dotyczącego zastosowania pembrolizumabu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutowym rakiem dróg żółciowych [1], [46].**

Metodyka	Badanie KEYNOTE-966
<b>Typ badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, III fazy
<b>Populacja – główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych, którzy nie byli wcześniej leczeni układowo z powodu zaawansowanej choroby;</li> <li>- pacjenci byli włączani do badania niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej;</li> <li>- akceptowalne stężenie bilirubiny całkowitej (<math>\leq 1,5 \times</math> górnej granicy normy LUB bilirubina bezpośrednia <math>\leq</math> górnej granicy normy dla uczestników z całkowitym poziomem bilirubiny <math>&gt; 1,5 \times</math> górnej granicy normy) i, a każda klinicznie istotna niedrożność dróg żółciowych musiała zostać usunięta przed randomizacją.</li> </ul> <p>Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego</p>
<b>Oceniane interwencje</b>	<p>Grupa badana: pembrolizumab 200 mg w dniu 1. 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, N=533</p> <p style="text-align: center;">vs</p> <p>Grupa kontrolna: placebo w dniu 1. 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, N=536</p> <p>Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano we wlewie dożylnym.</p>
<b>Okres leczenia</b>	Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. W przypadku pembrolizumabu leczenie prowadzono maksymalnie przez 35 cykli lub około 24 miesiące. W przypadku cisplatyny leczenie można było podawać przez maksymalnie 8 cykli, a w przypadku gemcytabiny leczenie można było prowadzić dłużej niż 8 cykli.

pc – powierzchnia ciała.

Należy zaznaczyć, że badanie KEYNOTE-966 zostało dobrze zaprojektowane i cechowało się wysoką jakością metodologiczną (duża grupa pacjentów N=1069, randomizacja, podwójne zaślepienie, dodatkowo ocena głównego punktu końcowego przeprowadzona centralnie, przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów) a ponadto wybór komparatora (placebo dodanego do chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną) stanowił odzwierciedlenie ówczesnego standardu praktyki klinicznej [1], [46].

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS), a drugorzędowymi punktami oceny skuteczności były czas wolny od progresji choroby (lub zgonu – PFS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniane na podstawie centralnej, zamaskowanej, niezależnej oceny zgodnie z kryteriami RECIST, wersji 1.1 [1], [46].

W badaniu KEYNOTE-966 wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub

przerzutowego raka dróg żółciowych w porównaniu z placebo, podawanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną wiąże się z [1], [46]:

- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego i redukcją ryzyka zgonu o 17%;**
- **wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu i redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 13%** (przy założonym przez Autorów badania progu istotności na poziomie  $p < 0,0125$  istotna statystycznie różnica na korzyść pembrolizumabu nie została osiągnięta; niemniej jednak przy standardowym założeniu o poziomie wyznaczającym istotność statystyczną wynoszącym  $p < 0,05$ , uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie wydłużenie PFS);
- trendem w kierunku zwiększenia szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie i wydłużeniem czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 13. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania KEYNOTE-966, dotyczące zastosowania pembrolizumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych w porównaniu z placebo podawanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną [1], [46].**

	<b>Grupa badana: Pembrolizumab +gemcytabina+cisplatyna, N=533</b>	<b>Grupa kontrolna: Placebo +gemcytabina+cisplatyna, N=536</b>	<b>Parametr Wartość p</b>
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
<b>Liczba pacjentów, u których nastąpiło zdarzenie, n (%)</b>	414 (78%)	443 (83%)	-
<b>Mediana OS [95% CI] (miesiące)</b>	12,7 [11,5; 13,6]	10,9 [9,9; 11,6]	<b>HR [95% CI]=0,83 [0,72; 0,95] P=0,0034</b>
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)</b>			
<b>Liczba pacjentów, u których nastąpiło zdarzenie, n (%)</b>	428 (80%)	448 (84%)	-
<b>Mediana PFS [95% CI] (miesiące)</b>	6,5 [5,7; 6,9]	5,6 [4,9; 6,5]	<b>HR [95% CI]=0,87 [0,76; 0,99] P=0,0171</b>
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)</b>			
<b>ORR, % [95% CI]</b>	29,3% [25,4; 33,3]	28,4% [24,6; 32,4]	P=0,3610
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>			
<b>Mediana [zakres] (miesiące)</b>	8,3 [1,2; 33,0]	6,8 [1,1; 30,0]	-
<b>Odsetek osób, u których odpowiedź trwała <math>\geq</math> 6 miesięcy, %</b>	65%	55%	-
<b>Odsetek osób, u których odpowiedź trwała <math>\geq</math> 12 miesięcy, %</b>	38%	27%	-

Zastosowanie pembrolizumabu wraz z gemcytabiną i cisplatyną wiązało się z porównywalnym wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem względem samej chemioterapii [47].

W populacji leczonej w sposób zgodny z zaplanowanym leczeniem:

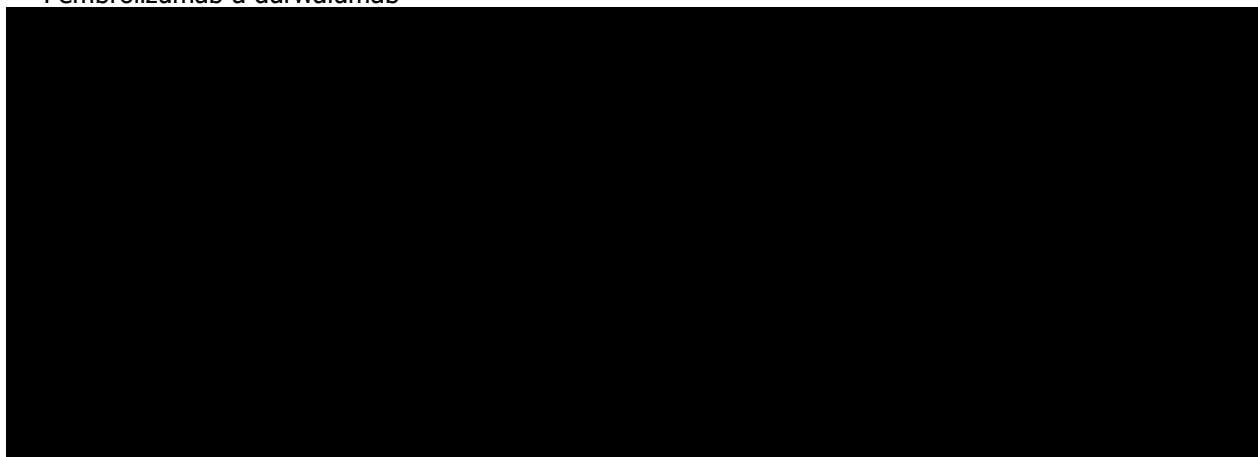
- maksymalny stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych wynosił od 3 do 4 u 420 (79%) z 529 uczestników w grupie pembrolizumabu i 400 (75%) z 534 w grupie placebo;
- 369 (70%) uczestników w grupie pembrolizumabu i 367 (69%) w grupie placebo miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o maksymalnym stopniu nasilenia od 3 do 4.;
- 31 (6%) uczestników w grupie pembrolizumabu i 49 (9%) w grupie placebo zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym ośmiu (2%) w grupie pembrolizumabu i trzech (1%) w grupie placebo, którzy zmarli z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;

co wskazuje na porównywalny ogólny profil bezpieczeństwa w grupie badanej i kontrolnej.

Zastosowanie pembrolizumabu, podobnie jak innych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. W ostatecznej analizie potencjalne immunologiczne zdarzenia niepożądane i reakcje na wlew wystąpiły u 117 (22%) z 529 uczestników w grupie pembrolizumabu i 69 (13%) z 534 uczestników w grupie placebo, w tym zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 wystąpiły u 37 (7%) uczestników w grupie pembrolizumabu i 21 (4%) uczestników w grupie placebo [1], [46].

Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią był dobrze tolerowany przez pacjentów z rakiem dróg żółciowych, a jego profil bezpieczeństwa był spójny z profilem monoterapii pembrolizumabem i chemioterapii; nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, względem wcześniej obserwowanych w badaniach klinicznych dla innych nowotworów złośliwych [1], [46].

#### Pembrolizumab a durwalumab



Niemniej jednak istnieją pewne różnice w dawkowaniu oraz czasie trwania infuzji pomiędzy durwalumabem a pembrolizumabem [1], [94], mianowicie:

- w przypadku pembrolizumabu dozwolone są dwa alternatywne schematy dawkowania – co 3 lub co 6 tygodni podczas gdy w przypadku durwalumabu zaledwie jeden schemat (co 3 tygodnie wraz z chemioterapią a następnie co 4 tygodnie); wydłużenie czasu pomiędzy infuzjami pembrolizumabu

może być bardziej komfortowe dla pacjenta i wiązać się z rzadszymi wizytami w placówce służby zdrowia;

- zalecany czas trwania infuzji pembrolizumabem (30 minut) jest dwukrotnie krótszy od czasu infuzji durwalumabu (60 minut), co jest bardziej komfortowe dla pacjenta i wiąże się krótszym czasem spędzonym w placówce służby zdrowia i potencjalnie mniejszym obciążeniem personelu medycznego.

**Tabela 14. Porównanie aspektów związanych z dawkowaniem oraz czasem trwania infuzji pembrolizumabu i durwalumabu [1], [94].**

Lek	Dawkowanie	Czas trwania infuzji
Pembrolizumab [1]	200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni	30 minut
Durwalumab [94]	1 500 mg co 3 tygodnie przez 8, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	1 godzina (60 minut)

**Podsumowując, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych jest praktycznie niemożliwy do wyleczenia. Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych w porównaniu z placebo podawanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną:**

- **jest skuteczniejsza poprzez wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby jak i istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego;**
- **wiąże się z porównywalnym wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem względem samej chemioterapii;**
- **cehuje się akceptowalną toksycznością - bezpieczeństwo i tolerancja terapii jest zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa immunoterapii.**

**Skuteczność pembrolizumabu jest porównywalna z inną dostępną immunoterapią, tj. durwalumabem, przy jedocześnie krótszym czasie trwania infuzji i bardziej dogodnymi schematami dawkowania.**

**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 efektywnej terapii, istotnie poprawiającej wskaźniki przeżycia.**

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – pembrolizumabu, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [65] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2023 roku [64], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla pembrolizumabu, stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w ramach leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub z przerzutami raka dróg żółciowych (gruczolakoraka) u osób dorosłych, rozważono wszystkie substancje czynne, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, polskich i światowych, jak również refundowane w Polsce.

**Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej PTOK z 2025 roku [98], ESMO z 2025 roku [51], BSC z 2024 roku [53], AHS z 2023 roku [54], EASL-ILCA z 2023 roku [55], NCI z 2025 roku [56], NCCN z 2025 roku [57], (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 [16]. Wszystkie ww. opcje są refundowane w Polsce we wskazaniach obejmujących raka dróg żółciowych (C22, C23, C24) [60].

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:

- refundację w analogicznym wskazaniu tj. 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) [1], [94], [70];
- fakt, że w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej jest wymieniany na równi z pembrolizumabem (żadna opcja nie jest preferowana/uznana za skuteczniejszą) [51], [53], [56], [57], [98].

**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 gruczolakorarkiem 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 [2]) **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 cisplatyną, inne opcje chemioterapii zostały wykluczone z grona komparatorów, ponieważ zgodnie z wytycznymi, zarezerwowane są dla pacjentów z przeciwwskazaniami do standardowej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną.

**Podsumowując, jako interwencję alternatywną do porównania z produktem leczniczym Keytruda® (pembrolizumab), 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.**

**Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.**

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

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

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
  - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
  - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby [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);
- 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.

**Czas przeżycia całkowitego** (ang. *overall survival*; OS), definiowany jest jako czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i **stanowi złoty standard w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej**. OS jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu a wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [66].

**Czas wolny od progresji choroby nowotworowej** (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, a więc zdarzeń stanowiących

istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [66], [67], [68]. W przypadku, gdy PFS stanowi główny punkt końcowy badania, skutkuje to mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu, w porównaniu z sytuacją, gdy główny punkt końcowy stanowi OS. Na wyniki PFS nie wpływa możliwość przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek, jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych.

W związku z tym, że populację stanowią pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych, ważnym celem terapii jest **uzyskanie odpowiedzi na leczenie, a także jej jak najdłuższe utrzymanie**. W badaniach klinicznych postęp choroby jest oceniany najczęściej przez lokalnego lekarza na podstawie aktualnych kryteriów RECIST 1.1. Aby uniknąć subiektywności w ocenie lokalnych badaczy, agencje regulacyjne zwykle wymagają dodatkowej analizy przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną komisję oceniającą (ang. *blinded independent central review*, BICR) w celu potwierdzenia wiarygodności wyników uzyskanych na podstawie oceny badacza. Wysoka zgodność wyników uzyskanych przez badaczy i zamaskowaną komisję oceniającą świadczy o wiarygodności uzyskanych rezultatów [71].

Ponadto, ocena dodatkowych punktów końcowych takich jak czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej czy czas do drugiej progresji choroby (lub zgonu) również pozwala ocenić skuteczność terapii onkologicznych.

Podczas terapii onkologicznej **jakość życia** chorych ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz z dolegliwościami związanymi z przebiegiem choroby. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W związku z powyższym, jakość życia chorych również stanowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii [69].

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

## 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

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

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej pembrolizumab (stosowanej w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) oraz komparatora – durwalumabu (stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatiną), w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

**Tabela 15. Pembrolizumab i komparator w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanym, lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (październik 2025).**

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
<b>Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [72]  Zidentyfikowane stanowiska odnoszą się jedynie do leczenia pembrolizumabem wskazań niestanowiących przedmiotu niniejszej analizy.	Brak opinii/rekomendacji [72]  Zidentyfikowane rekomendacje odnoszą się jedynie do leczenia pembrolizumabem wskazań nie stanowiących przedmiotu niniejszej analizy.
<b>Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [komparator]</b>	<b>Negatywne</b> stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2023 z dnia 16 października 2023 roku [73]  Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi, durwalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05000456031493, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.  Główne argumenty decyzji • Nieefektywność kosztowa. • Niewielka dodatkowa korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. • Ograniczenia analizy klinicznej związane z badaniem TOPAZ-1 oraz brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii w leczeniu pacjentów z rakiem brodawki Vatera.	<b>Negatywna</b> rekomendacja nr 120/2023 z dnia 20 października 2023 r. [74]  Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” na zaproponowanych warunkach.  Decyzja była oparta głównie o umiarkowaną korzyść kliniczną stosowania ocenianej technologii, ale także oszacowane koszty leczenia. Prezes ocenił, że zasadne wydaje się zaproponowanie korzystniejszych warunków umowy podziału ryzyka, w tym uwzględnienie zabezpieczenia wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab)

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Pembrolizumab jak dotychczas nie był poddany ocenie przez AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu, tj.** w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

Komparator, tj. durwalumab (stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną) pomimo negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości [73] i negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT [74], **finalnie jednak uzyskał refundację** w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych w Polsce, w ramach programu lekowego B.5 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0) LUB RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [60].

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

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej tj. pembrolizumabu (stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) oraz głównego komparatora – durwalumabu (stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną), w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (październik 2025)**

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [interwencja wnioskowana]	<b>Pozytywna rekomendacja [75]</b> Komitet Ekspertów (pERC) rekomenduje refundację pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (w tym raka wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, w tym mieszanego raka wątrobowokomórkowego i raka dróg żółciowych). Dodatkowe kryteria to nieoperacyjna lub przerzutowa choroba pierwszego rzutu w momencie wstępnej diagnozy lub ponad 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej nieopartej na gemcytabinie, w dobrym stanie sprawności. Z refundacji wykluczeni są pacjenci z rakiem brodawki Vatera.	Lipiec 2024
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [komparator]	<b>Pozytywna rekomendacja [76]</b> Komitet Ekspertów (pERC) rekomenduje refundację durwalumabu w skojarzeniu z	Luty 2023

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		gemcytabiną i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym (niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego) lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (w tym raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, zewnątrzwątrobowych i raka pęcherzyka żółciowego). Dodatkowe kryteria to nieoperacyjna lub przerzutowa choroba pierwszego rzutu w momencie wstępnej diagnozy lub ponad 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej terapii adjuwantowej lub radykalnej operacji, w dobrym stanie sprawności. Z refundacji wykluczeni są pacjenci z rakiem brodawki Vatera.	
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [interwencja wnioskowana]	<b>Brak możliwości oceny [77]</b> Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania pembrolizumabu stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieleczzonego zaawansowanego raka dróg żółciowych u dorosłych z uwagi na brak złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny.	Kwiecień 2024
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [komparator]	<b>Pozytywna rekomendacja [78]</b> Agencja rekomenduje finansowanie durwalumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych u dorosłych, pod warunkiem, że firma dostarczy durwalumab zgodnie z ustaleniami handlowymi.	Styczeń 2024
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [interwencja wnioskowana]	<b>Negatywna rekomendacja [79]</b> Agencja nie rekomenduje refundacji pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych u dorosłych, z uwagi na brak złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny.	Maj 2024
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [komparator]	<b>Pozytywna rekomendacja [80]</b> Agencja rekomenduje refundację durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	Październik 2023
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu [81]	-
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [komparator]	<b>Negatywna rekomendacja [82]</b> Agencja nie zaleca refundacji durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z nieoperacyjnym lub przerzutowym	Grudzień 2024

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		rakiem dróg żółciowych, chyba że możliwe będzie zwiększenie opłacalności leczenia w porównaniu z obecnie stosowanymi metodami.	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadza własnej oceny [83], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [77]	-
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [komparator]	Agencja nie przeprowadza własnej oceny [84], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [78]	-
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu [85]	-
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [komparator]	<b>Negatywna rekomendacja [86]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (wniosek złożony przed oficjalną rejestracją leku w tym wskazaniu)	Marzec 2023
		<b>Pozytywna rekomendacja [87]</b> Agencja rekomenduje finansowanie durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (czyli pacjentów wcześniej nieleczonych, z nieoperacyjną miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą oraz pacjentów z nawrotem choroby po operacji radykalnej lub po zakończeniu terapii uzupełniającej).	Lipiec 2023
Haute Autorité de Santé (HAS)	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [interwencja wnioskowana]	<b>Negatywna rekomendacja [88]</b> Agencja odmówiła udzielenia zgody na wcześniejszy dostęp dla leku specjalistycznego Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniu „w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym miejscowo zaawansowanym rakiem dróg żółciowych”.	Marzec 2024
		<b>Pozytywna rekomendacja [89]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym miejscowo zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.	Marzec 2024
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatiną [komparator]	<b>Pozytywna rekomendacja [90]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	Czerwiec 2023

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Odnowiono zgodę na wczesny dostęp dla leku specjalistycznego Imfinzi® (durwalumab) we wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie/cisplatynie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [91].	Październik 2023
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	Pembrolizumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [interwencja wnioskowana]	<b>Pozytywna rekomendacja [92]</b> Agencja pozytywnie oceniła zastosowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych u dorosłych.	Czerwiec 2024
	Durwalumab stosowany wraz z gemcytabiną i cisplatyną [komparator]	<b>Pozytywna rekomendacja [93]</b> Agencja pozytywnie oceniła zastosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	Październik 2023

Dotychczas (październik 2025) kanadyjska agencja PBAC [75], francuska HAS [89] (po początkowej negatywnej rekomendacji) [88] oraz niemiecka agencja G-BA [92] pozytywnie odniosły się do finansowania pembrolizumabu, stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Z kolei brytyjska agencja NICE i irlandzka NCPE nie przeprowadziły oceny zasadności finansowania pembrolizumabu stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu I linii zaawansowanego raka dróg żółciowych u dorosłych, z uwagi na brak złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny [77], [81], a walijska agencja AWMSG nie przeprowadza własnej oceny [83], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [77]. Podobnie szkocka agencja SMC nie rekomenduje refundacji pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych u dorosłych, z uwagi na brak złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny [79].

W przypadku komparatora, kanadyjska agencja CADTH [76], brytyjska NICE [78], szkocka SMC [80], australijska PBAC [87] (po początkowej negatywnej rekomendacji [86]), francuska HAS [90], niemiecka G-BA [93] wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych durwalumabu w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Z kolei walijska agencja AWMSG nie przeprowadza własnej oceny [83], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [77], a irlandzka agencja NCPE [82] nie zaleciła refundacji durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, chyba że możliwe będzie zwiększenie opłacalności leczenia w porównaniu z obecnie stosowanymi metodami.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [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) (czerwiec 2025).
- [2] 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)”.
- [3] 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>
- [4] American Cancer Society. What Is Bile Duct Cancer? <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/about/what-is-bile-duct-cancer.html>.
- [5] 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
- [6] de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF i wsp. Biliary tract cancers. *N Engl J Med*, 1999. 341(18): 1368-78.
- [7] Lamarca A, Edeline J, Goyal L. How I treat biliary tract cancer. *ESMO Open*, 2022. 7(1): p. 100378.
- [8] AWA dla durwalumabu w RDŻ [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)
- [9] Rak zewnątrzwątrobowych obwodowych dróg żółciowych. Aktualizacja 2021 [https://www.onkonet.pl/dp\\_nzwdz\\_obwodowych.php](https://www.onkonet.pl/dp_nzwdz_obwodowych.php)
- [10] Rak pęcherzyka żółciowego [https://www.onkonet.pl/dp\\_npp\\_rpz.php](https://www.onkonet.pl/dp_npp_rpz.php)
- [11] ESMO. What is Biliary Tract Cancer? ESMO Patient Guide Series. <https://www.esmo.org/content/download/266801/5310983/1>
- [12] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C24.0> (czerwiec 2025)
- [13] Rak dróg żółciowych <https://chirurgia-onkologia.com.pl/leczenie-raka-drog-zolciowych/>
- [14] Oneda E, Abu Hilal M, Zaniboni A. Biliary Tract Cancer: Current Medical Treatment Strategies. *Cancers* 2020, 12, 1237; doi:10.3390/cancers12051237
- [15] American Cancer Society. Can Gallbladder Cancer Be Found Early? 2018: <https://www.cancer.org/cancer/gallbladder-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html>
- [16] 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)
- [17] AJCC. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. 2016; <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>.
- [18] American Cancer Society. Tests for Gallbladder Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/gallbladder-cancer/detection-diagnosis-staging/diagnosis.html>.
- [19] Graff AE, Lewis SL, Bear JR i wsp. Gallbladder Carcinoma, the Difficulty of Early Detection: A Case Report. *Cureus*, 2016. 8(2): p. e493.
- [20] Huguet JM, Lobo M, Labrador JM i wsp. Diagnostic-therapeutic management of bile duct cancer. *World J Clin Cases*, 2019. 7(14): p. 1732-1752.
- [21] Zamani Z, Fatima S Biliary Tract Cancer. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560550/>
- [22] Lowe RC, Anderson CD, Kowdley KV i wsp. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma. *2UpToDate* 2020, Sep. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma>
- [23] Mehrotra B. and CG Willett, Gallbladder cancer: Epidemiology, risk factors, clinical features, and diagnosis. 2020.
- [24] Hunter LA, Soares HP. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 11;13(20):5074. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8533827/>

- [25] UK, C.r. Chemotherapy. 2020; <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/gallbladder-cancer/treatment/chemotherapy>.
- [26] Koeberle D, Saletti P, Borner M i wsp. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*, 2008; 26(22): 3702-3708.
- [27] Burris HA, Okusaka T, Vogel A i wsp. Patient-reported outcomes for the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2022. 40(16\_suppl): 4070-4070. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.4070](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4070)
- [28] <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>
- [29] 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>
- [30] 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.
- [31] 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>
- [32] Portal Orphanet  
<https://www.orpha.net/en/disease/detail/424991?name=Adenocarcinoma%20of%20the%20gallbladder%20and%20extrahepatic%20biliary%20tract&mode=name>  
<https://www.orpha.net/en/disease/detail/70567?name=Cholangiocarcinoma&mode=name>
- [33] 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>
- [34] Baria K, De Toni EN, Yu B i wsp. World-Wide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. *Gastro Hep Advances* 2022.
- [35] 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)
- [36] Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141> (czerwiec 2025)
- [37] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-152014dgl,6066.html>
- [38] <https://www.gov.pl/attachment/b5f91f8f-cf1d-45ba-b3ea-2bead5cb6e2d> (czerwiec 2025)
- [39] HTA Consulting. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. METODYKA, BADANIE PILOTAŻOWE I REKOMENDACJE. RAPORT. Warszawa — grudzień 2014.  
[https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport\\_Koszty\\_posrednie\\_w\\_ocenie\\_tehnologii\\_medycznych\\_01.pdf](https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf)
- [40] Healey MJ, Seal B, Princic N i wsp. Real-World Analysis of Treatment Patterns, Healthcare Utilization, Costs, and Mortality Among People with Biliary Tract Cancers in the USA. *Adv Ther*, 2022. 39(12): p. 5530-5545
- [41] Teschemaker A, Thiel E, Park J I i wsp. Productivity loss outcomes and indirect costs among patients (Pts) with cholangiocarcinoma (CCA). *Journal of Clinical Oncology*, 2022. 40(4\_suppl): p. 392-392.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.392](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.392)
- [42] Parasuraman S, Thiel E, Park J i wsp. Productivity loss outcomes and costs among patients with cholangiocarcinoma in the United States: an economic evaluation. *J Med Econ*, 2023. 26(1): p. 454-462.10.1080/13696998.2023.2187604
- [43] Lala M, Li TR, de Alwis DP i wsp. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020 May;131:68-75. [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(20\)30070-8/abstract](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(20)30070-8/abstract)
- [44] Lala, M, Li M, Sinha V i wsp. A Six-Weekly (Q6W) Dosing Schedule for Pembrolizumab Based on an Exposure-Response (E-R) Evaluation Using Modeling and Simulation. in ASCO. 2018. Chicago, IL.  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.3062](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3062)

- [45] Płużański A, Zaborowska-Szmit M. Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. *Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7, 1: 42–48.
- [46] 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; 401: 1853–65.
- [47] Yoo C, Finn RS, Klumpen HJ 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; Volume 41, Number 16.  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.4003](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4003)
- [49] EMA EPAR for Keytruda [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0138-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0138-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [50] Gajewski P. red. *Interna Szczeklika stan wiedzy na rok 2017. Medycyna Praktyczna Kraków 2017.*
- [51] 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>
- [52] 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/>
- [53] 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>
- [54] 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>
- [55] 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)
- [56] 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)
- [57] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers. Version 2.2025 — July 2, 2025.
- [58] ASCO <https://asco.org/guidelines/GUIDELINEASCO35156>
- [59] [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist\\_guideline.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist_guideline.pdf) (czerwiec 2025).
- [60] 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).
- [61] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, 64, (4): 331–335. [https://journals.viamedica.pl/nowotwory\\_journal\\_of\\_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039](https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039) (czerwiec 2025)
- [62] Raport „Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016 – wnioski dla polityki zdrowotnej”.  
[https://www.pto.med.pl/sites/default/files/aktualnosci/Straty%20ekonomiczne%20i%20koszty%20leczenia%20WEB-2\\_0.PDF](https://www.pto.med.pl/sites/default/files/aktualnosci/Straty%20ekonomiczne%20i%20koszty%20leczenia%20WEB-2_0.PDF)
- [63] Jassem J, Kowalczyk A, Biesiada A i wsp. Badania kontrolne po leczeniu najczęstszych nowotworów litych u dorosłych: zalecenia panelu ekspertów. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY*, 2022: 7(6): 440–465.
- [64] 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-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (czerwiec 2025).
- [65] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (czerwiec 2025).
- [66] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (czerwiec 2025).
- [67] Lebwohl D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J.* 2009; 15(5): 386-394.
- [68] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
- [69] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. September 2017. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) (czerwiec 2025).
- [70] <https://immuno-onkologia.pl/immunoterapia-w-skojarzeniu-z-chemioterapia/>
- [71] Floquet A, Vergote I, Colombo N i wsp. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecologic Oncology* 2015, 136: 37-42.
- [72] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/> (czerwiec 2025)
- [73] AOTMiT stanowisko RP nr 119/2023 [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/091/SRP/U\\_41\\_290\\_16102023\\_s\\_119\\_Imfinzi\\_w%20ref.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/091/SRP/U_41_290_16102023_s_119_Imfinzi_w%20ref.pdf) (marzec 2025)
- [74] AOTMiT rekomendacja Prezesa nr 120/2023 [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/091/REK/2023%2010%2020%20BP%20Rekomendacja%20nr%20120\\_2023%20Imfinzi%20 publikacja%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/091/REK/2023%2010%2020%20BP%20Rekomendacja%20nr%20120_2023%20Imfinzi%20 publikacja%20BIP_REOPTR.pdf) (czerwiec 2025).
- [75] CADTH [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0344\\_Final\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0344_Final_Recommendation.pdf) (czerwiec 2025)
- [76] CADTH [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi\\_JH\\_GP1\\_KAS.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GP1_KAS.pdf) (czerwiec 2025)
- [77] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta966> (czerwiec 2025)
- [78] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta944/chapter/1-Recommendations> (czerwiec 2025)
- [79] SMC <https://scottishmedicines.org.uk/media/8385/pembrolizumab-keytruda-non-sub-final-may-2024-for-website.pdf> (czerwiec 2025)
- [80] SMC <https://scottishmedicines.org.uk/media/7940/durvalumab-imfinzi-final-oct-2023-for-website.pdf> (czerwiec 2025)
- [81] NCPE <https://www.ncpe.ie/category/drugs/p-drugs/> (czerwiec 2025)
- [82] NCPE <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2024/11/Durvalumab-HTA-ID-23009-Technical-Summary.pdf> (czerwiec 2025)
- [83] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda23/> (czerwiec 2025)
- [84] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/durvalumab-imfinzi3/> (czerwiec 2025)
- [85] PBAC <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (czerwiec 2025)
- [86] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/durvalumab-psd-03-2023.pdf> (czerwiec 2025)
- [87] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/durvalumab-psd-july-2023.pdf> (marzec 2025)
- [88] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/keytruda\\_voies\\_biliaires\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap321.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/keytruda_voies_biliaires_decision_et_avisct_ap321.pdf) (czerwiec 2025)

- [89] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20670\\_KEYTRUDA\\_voies\\_biliaires\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20670.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20670_KEYTRUDA_voies_biliaires_PIC_INS_AvisDef_CT20670.pdf) (czerwiec 2025)
- [90] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20175\\_IMFINZI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20175.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20175_IMFINZI_PIC_INS_AvisDef_CT20175.pdf) (czerwiec 2025)
- [91] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/imfinzi\\_renouvellement\\_apostamm\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap252.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/imfinzi_renouvellement_apostamm_decision_et_avisct_ap252.pdf) (czerwiec 2025)
- [92] G-BA <https://www.g-ba.de/beschluesse/6666/> (czerwiec 2025)
- [93] G-BA <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/935/#beschluesse> (czerwiec 2025)
- [94] ChPL Imfinzi (durwalumab) [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)
- [95] ChPL Cisplatinum Accord
- [96] ChPL Gemcitabinum Accord
- [97] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2024 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html>
- [98] Krzakowski M, Potemski P, Grąt M i wsp. Wytyczne postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych. ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2025, tom 11, nr 2.

## 8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia do zmodyfikowanego programu lekowego B.5, z uwzględnieniem rozpatrywanego wskazania dla pembrolizumabu – sekcja dotycząca raka dróg żółciowych [2].....	13
Tabela 2. Nowotwory złośliwe dróg żółciowych - kody ICD-10 [12].....	17
Tabela 3. Stopnie zaawansowania raka dróg żółciowych na podstawie TNM wg American Joint Committee on Cancer (AJCC) i Union for International Cancer Control (UICC) (8. edycja) [17].....	22
Tabela 4. 5-letnie wskaźniki przeżycia pacjentów z rakiem dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2012-2018, na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results database) [28]. ....	24
Tabela 5. Zapadalność na nowotwory złośliwe dróg żółciowych w 2022 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2022 roku [35]. ....	28
Tabela 6. Liczba pacjentów (uwzględnione indywidualne numery PESEL) z rozpoznaniem raka dróg żółciowych (dla poszczególnych kodów ICD-10) na podstawie danych z NFZ, w latach 2018-2022 [8].....	29
Tabela 7. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [59], [61]. ....	36
Tabela 8. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [59], [61].....	36
Tabela 9. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [59], [61].....	37
Tabela 10. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka dróg żółciowych (C22, C23, C24), z podziałem na kategorię dostępności [60] (stan na czerwiec 2025). ....	37
Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (stan na czerwiec2025).....	40
Tabela 12. Metody przeprowadzenia badania KEYNOTE-966, dotyczącego zastosowania pembrolizumabu stosowanego w I linii leczenia (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutowym rakiem dróg żółciowych [1], [46].....	50
Tabela 13. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania KEYNOTE-966, dotyczące zastosowania pembrolizumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych w porównaniu z placebo podawanym wraz z gemcytabiną i cisplatyną [1], [46]. ....	51
Tabela 14. Porównanie aspektów związanych z dawkowaniem oraz czasem trwania infuzji pembrolizumabu i durwalumabu [1], [94].....	53
Tabela 15. Pembrolizumab i komparator w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanym, lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (czerwiec 2025).....	58
Tabela 16. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (czerwiec 2025).....	59
Tabela 17. Charakterystyka interwencji wnioskowanej - produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) oraz komparatora – produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab).....	70
Tabela 18. Charakterystyka Produktów Leczniczych Gemcitabinum Accord® (gemcytabina) i Cisplatinum Accord® (cisplatyna), stosowanych w ramach chemioterapii wraz z interwencją wnioskowaną.....	88

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat obrazujący anatomię dróg żółciowych (na podstawie ryciny zamieszczonej w referencji [11]).....	16
Rysunek 2. Schemat najczęstszych objawów w zależności od umiejscowienia nowotworu w obrębie dróg żółciowych – rycina pochodząca z Raportu „Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020” [3].....	19
Rysunek 3. Wskaźniki zapadalności na poszczególne typy raka dróg żółciowych standaryzowane względem wieku (ASR), w przeliczeniu na 100 000 osobo-lat, przedstawione w referencji [34]. Objasnienia: AVC – rak brodawki Vatera; ECC – rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych; ICC – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; GBC – rak woreczka żółciowego; NOS – rak bez ustalonego podtypu. ....	27
Rysunek 4. Stadium zaawansowania nowotworów dróg żółciowych w momencie diagnozy zgłoszonych do KRN w latach 2016-2020 – wykres pochodzący z Raportu „Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020” [3]. Odsetki poszczególnych stadiów obliczono z uwzględnieniem pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące zaawansowania nowotworu. ....	30

## 9. ANEKS

### 9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Keytruda® (pembrolizumab) oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) – durwalumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną.

**Tabela 17. Charakterystyka interwencji wnioskowanej - produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) oraz komparatora – produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab).**

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD -1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki). Kod ATC: L01FF03.
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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 mikrośrodoisku guza.</p>	<p>Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodoisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.</p> <p>Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z</p>	<p>komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p>Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK).</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).</p> <p><u>Rak dróg żółciowych (RDŻ)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiały rakiem dróg żółciowych (RDŻ).</p> <p><u>Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).</p> <p><u>Rak endometrium</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR);</li> <li>• produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR).</li> </ul>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p>nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5 -FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nie operacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math> w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.</p> <p><u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)</u> <u>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;</li> <li>- leczenie nieoperacyjne go lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.</li> </ul> <p><u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;</li> <li>- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.</li> </ul> <p><u>Rak przełyku</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</p> <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p>adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math> i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</p> <p><u>Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p><u>Rak szyjki macicy</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</p> <p><u>Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p>połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</p> <p><u>Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych</p>	
<b>Dawkowanie i sposób podania</b>	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.</p> <p><b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.</p> <p>Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.</p> <p>Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA w zależności od wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w CHPL.</p>	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.</p> <p>Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę. W przypadku podawania leku IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji.</p> <p>W przypadku raka dróg żółciowych durwalumab stosuje się w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii, do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.</p> <p>Pacjenci z RDŻ i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg.</p> <p>Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p>Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.</p> <p>W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.</p>	<p>Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami opisane są szczegółowo w ChPL.</p>
<b>Postać farmaceutyczna</b>	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białegożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8.</p> <p>Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, programmed cell death-1) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.</p>	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg.</p> <p>Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu. Jedna fiołka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu. Jedna fiołka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu. Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczy (komórki jajnika chomika chińskiego).</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Ocena ekspresji PD -L1</u> 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.</p> <p><u>Działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u> 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.</p>	<p>W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapię hormonalną. W przypadku zdarzeń wymagających leczenia kortykosteroidami i po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia <math>\leq 1.</math>, należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych.</p> <p><u>Identyfikowalność</u> Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi.</p> <p><u>Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym</u></p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p>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 <math>\leq 1</math> 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 <math>\leq 1</math> a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do <math>\leq 10</math> 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.</p> <p><u>Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym</u> 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 <math>\geq 2</math> 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.</p> <p><u>Zapalenie jelita grubego o o podłożu immunologicznym</u> 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 <math>\geq 2</math> 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.</p>	<p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowo leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę.</p> <p><u>Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc</u> Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromiennego zapalenia płuc są bardzo podobne. W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednoczasową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. Stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p>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.</p> <p><u>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</u> 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 <math>\geq</math> 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.</p> <p><u>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</u> 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 <math>\geq</math> 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.</p> <p><u>Endokrynopatie o podłożu immunologicznym</u> Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej 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</p>	<p>zgodnie z zaleceniami. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia.</p> <p><u>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem.</p> <p><u>Endokrynopatie o podłożu immunologicznym</u> Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.</p> <p><u>Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p>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.</p> <p>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 <math>\geq 3</math>. Lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej.</p> <p>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 <math>\geq 3</math>. do czasu regresji do stopnia <math>\leq 1</math>. 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.</p> <p><u>Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym</u> 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</p>	<p>niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.</p> <p><u>Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.</p> <p><u>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami. Kortykosteroidy należy podawać w</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p>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 <math>\leq 1</math>, lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u></p> <p>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 osierdzia.</p> <p>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 <math>\leq 1</math> a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do <math>\leq 10</math> 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.</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.</p>	<p>początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.</p> <p><u>Wysypka o podłożu immunologicznym</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez &gt; 1 tydzień lub stopnia 3. i 4.</p> <p><u>Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc.</p> <p><u>Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u></p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p><u>Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem</u> <u>Odrzucenie przeszczepionego narządu litego</u></p> <p>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.</p> <p><u>Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)</u> <u>Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem</u></p> <p>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, Venocclusive 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.</p> <p><u>Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem</u></p> <p>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.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją dożylną</u></p> <p>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.</p>	<p>Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI lub produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rhabdomyoliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją</u></p> <p>Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych.</p> <p><u>Pacjenci ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną</u></p> <p>W odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują występowanie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu z pacjentami bez współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponadto, zaostrzenia podstawowej choroby autoimmunologicznej występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu.</p> <p><u>Środki ostrożności związane z leczoną chorobą (RDŻ)</u> <u>Zapalenie i zakażenia dróg żółciowych</u></p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p><u>Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią</u> Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku <math>\geq 75</math> lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p><u>Środki ostrożności specyficzne dla choroby</u> 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.</p> <p><u>Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math></u> 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.</p>	<p>Zapalenie oraz zakażenia dróg żółciowych nie są rzadką diagnozą u pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Zapalenie dróg żółciowych zgłaszano w badaniu TOPAZ-1 w obu grupach terapeutycznych (14,5% [IMFINZI + chemioterapia] w por. z 8,2% [placebo + chemioterapia]); były one przeważnie związane z obecnością stentów w przewodach żółciowych, a ich etiologia nie miała podłoża immunologicznego. Pacjenci z RDŻ (zwłaszcza pacjenci ze stentami w przewodach żółciowych) powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania zapalenia lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Środki ostrożności związane z leczeniem (produkt IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium)</p> <p><u>Toksyczne działania hematologiczne</u> Zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (ang. pure red cell aplasia, PRCA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Jeśli występowanie PRCA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć. Zgłaszano występowanie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (ang. autoimmune haemolytic anaemia, AIHA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Jeśli występowanie AIHA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć.</p> <p><u>NDRP w stadium rozsiewu</u> Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (<math>\geq 75</math> lat) leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.</p> <p><u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG <math>\geq 2</math>; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p>Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p><u>Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z NDRP</u> 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi</u> 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.</p> <p>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).</p> <p><u>Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI- H lub dMMR</u> 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</p>	<p>działaniu ogólnoustrojowym (<math>\leq 10</math> mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>Bezpieczeństwo jednoczesnego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczymi IMFINZI u pacjentów z rozległym DRP jest nieznanne.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	<p>rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem).</p> <p><u>Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem</u></p> <p>U pacjentów w wieku <math>\geq 75</math> lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku <math>\geq 75</math> lat są ograniczone.</p> <p><u>Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)</u></p> <p>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 (patrz punkt 4.8). 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.</p> <p><u>Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p>żółciowych) powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia rozwoju zapalenia dróg żółciowych lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w jego trakcie.</p> <p><u>Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych</u> Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności <math>\geq 2</math> 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 ogólnoustrojowe go 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 <math>&gt; 10</math> 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 <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN, AspAT, AlAT <math>&gt; 2,5 \times</math> 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Karta dla pacjenta</u> Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
	przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę dla pacjenta	
<b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b>	<p>Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych pembrolizumab 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.</p>	<p>Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym przed rozpoczęciem podawania durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów podawanych systemowo (<math>\leq 10</math> mg/dobę prednizonu lub odpowiadającego musteroиду) z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność durwalumabu. Jednakże kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym można stosować po rozpoczęciu podawania durwalumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych durwalumabu typu lek-lek. Ponieważ głównym szlakiem eliminacji durwalumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych, nie oczekuje się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek. Interakcje farmakokinetyczne typu lek-lek pomiędzy durwalumabem a chemioterapią oceniano w badaniu CASPIAN, które wykazało, że jednoczesne leczenie durwalumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę etopozydu, karboplatyny lub cisplatyny. Ponadto, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że jednoczesne stosowanie chemioterapii nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę durwalumabu.</p> <p>Międzylekowe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono w badaniu POSEIDON i wykazano brak klinicznie znamienych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy tremelimumabem, durwalumabem, nab-paklitakselem, gemcytabiną, pemetreksedem, karboplatyną lub cisplatyną podczas jednoczesnego podawania. Ponadto, w badaniu DUO-E ekspozycja na durwalumab była podobna w obu grupach terapeutycznych, co wskazuje na brak klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji międzylekowych pomiędzy durwalumabem a olaparybem, chociaż ekspozycja na olaparyb nie była mierzona przez cały czas trwania badania.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	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 poniżej określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.	<p><u>IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 838 pacjentów uczestniczących w 3 badaniach (TOPAZ-1, CASPIAN i DUO-E). Najczęstszymi (&gt; 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (47,3%), niedokrwistość (44,9%), uczucie zmęczenia (38,8%), nudności (38,4%), małopłytkowość (28,0%), łysienie (27,4%), zaparcia (25,9%), zmniejszone łaknienie (21,2%),</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania rowotowu do infuzji) [94] Komparator
	<p><u>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią (ang. CRT, chemoradiotherapy)</u></p> <p>W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.</p> <p>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.</p> <p>Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa zostaną przedstawione w Analizie klinicznej.</p>	<p>neuropatia obwodowa (21,2%), ból brzucha (20,3%), biegunka (19,1%), wysypka (18,5%), wymioty (18,0%), leukopenia (17,2%), gorączka (13,4%), artralgia (12,4%), kaszel/kaszel mokry (12,4%), świąd (11,8%), niedoczynność tarczycy (11,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,7%) i obrzęk tkanek obwodowych (10,1%). Najczęstszymi (&gt; 2%) działaniami niepożądanymi stopnia <math>\geq 3</math>. według NCI CTCAE były: neutropenia (30,7%), niedokrwistość (17,1%), małopłytkowość (9,9%), leukopenia (6,4%), uczucie zmęczenia (4,5%), gorączka neutropeniczna (2,9%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%) i zapalenie płuc (2,0%).</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (0,5%), wysypka (0,5%) i uczucie zmęczenia (0,5%). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 31,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (15,0%), małopłytkowość (6,8%), niedokrwistość (5,1%) i leukopenia (2,9%).</p> <p>Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa znajdują się w ChPL.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Keytruda® (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1] Interwencja wnioskowana	Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94] Komparator
<b>Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania</b>	Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/15/1024/002 EU/1/15/1024/003	EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

**Tabela 18. Charakterystyka Produktów Leczniczych Gemcitabinum Accord® (gemcytabina) i Cisplatinum Accord® (cisplatyna), stosowanych w ramach chemioterapii wraz z interwencją wnioskowaną.**

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05.	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, Kod ATC: L01XA01
<b>Mechanizm działania</b>	<u>Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych</u> Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne	Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzyłańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA. Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>gemcytabiny in vitro zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.</p> <p><u>Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych</u> W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabiną podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.</p> <p><u>Mechanizm działania</u> Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych ukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p>	<p>na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p> <p>Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.</p>	<p>Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder;</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników;</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego;</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi;</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>• zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca;</li> </ul> <p>• cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podania</b>	<p>Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p><b>Zalecane dawkowanie</b> <u>Rak pęcherza moczowego</u> Terapia skojarzona</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatinę w zalecanej dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. należy podać w 1.</p>	<p>Dorośli i dzieci</p> <p>Dawka cisplatiny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni;</li> <li>- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup> na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni.</li> </ul> <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatiny należy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. Dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak trzustki</u></p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Monoterapia</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p style="text-align: center;">Terapia skojarzona</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawano raz na 3 tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak piersi</u> Terapia skojarzona</p> <p>W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie</p>	<p>zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m<sup>2</sup> lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni.</p> <p>W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 6 tygodni.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p> <p>Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.</p> <p>Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12. godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6. godzin po podaniu cisplatyny.</p> <p>Nawodnienie jest konieczne celem zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatyną. Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,9% roztwór chlorku sodu;</li> <li>- mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy (1:1).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Przed użyciem, jałowy koncentrat cisplatyny 1 mg/ml należy rozcieńczyć. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem.</p> <p>Rozcieńczony roztwór należy podawać tylko we wlewie dożylnym. Do podawania nie należy używać jakichkolwiek przyrządów zawierających aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z cisplatyną (zestawy do infuzji dożylnej, igły, cewniki, strzykawki).</p> <p style="text-align: center;">Nawodnienie przed leczeniem cisplatyną:</p> <p>wlew dożylny 100 do 200 ml/godzinę przez okres 6 do 12. godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr.</p> <p style="text-align: center;">Nawodnienie po zakończeniu podania cisplatyny:</p> <p>wlew dożylny kolejnych 2. litrów z szybkością 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12. godzin. Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku, gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa.</p> <p>Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również konieczne, gdy dawka podanej cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.</p> <p>Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydzielanie moczu.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>podanie gemcytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć</p> <p>zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10<sup>6</sup>/l.</p> <p><u>Rak jajnika</u> Terapia skojarzona</p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej 4 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu</p> <p>przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności</p> <p>Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej</p> <p>W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu.</p> <p>Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.</p> <p>W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.</p> <p>W ChPL przedstawiono również szczegóły dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej oraz stysowania w szczególnych grupach pacjentów.</p> <p>Sposób podawania Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.</p>	
<b>Postać farmaceutyczna</b>	<p>Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.</p> <p>Każda fiolka o objętości 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodu 440 mg/ml (44% w/v) etanolu bezwodnego</p> <p>Postać farmaceutyczna Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolalności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu.</p>	<p>1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg cisplatyny. 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg cisplatyny 25 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg cisplatyny 50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg cisplatyny 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg cisplatyny</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy ml roztworu zawiera 3,5 mg sodu</p> <p>Postać farmaceutyczna Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny do białego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią	Nadwrażliwość na cisplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Cisplatyna może wywoływać reakcje alergiczne u niektórych pacjentów. Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości występowała reakcja alergiczna na cisplatynę lub inne związki zawierające platynę lub którykolwiek składnik preparatu. Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu. Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych. Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią. Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę. Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml. Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.  Toksyczność hematologiczna Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia.	Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa w specjalistycznych placówkach w warunkach umożliwiających odpowiednie monitorowanie i nadzór. Powinien być dostępny odpowiedni sprzęt medyczny w celu kontroli reakcji anafilaktycznych. Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników i strzykawek. Roztworu do infuzji nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi. Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań jest możliwe tylko wtedy, gdy ustalono odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.  Nefrotoksyczność Cisplatyna powoduje ciężkie kumulacyjne działania nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe. Stężenie kreatyniny w surowicy, mocznika w osoczu, klirens kreatyniny oraz stężenie magnezu, sodu, potasu i wapnia powinny być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym następnym podaniem. Cisplatinę nie należy podawać częściej niż raz na 3-4 tygodnie. Diureza godzinowa na poziomie 100 ml/h lub większa zmniejsza neurotoksyczność wywołaną przez cisplatynę. Można to osiągnąć poprzez nawodnienie pacjenta za pomocą 2 litrów odpowiedniego roztworu podanego dożylnie przed podaniem leku oraz podobne nawodnienie po podaniu cisplatinę (zalecana objętość 2500 ml/m <sup>2</sup> /dobę). Jeśli stosowane nawodnienie jest niewystarczające dla utrzymania odpowiedniego poziomu diurezy należy podać odpowiednie środki moczopędne (np. mannitol).  Neuropatie

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.</p> <p>Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek i wątroby U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów.</p> <p>Jednoczesne stosowanie radioterapii Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności.</p> <p>Żywe szczepionki Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną.</p> <p>Zaburzenia sercowo-naczyniowe Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.</p>	<p>Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii. Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych. Konieczne jest wykonywanie badania neurologicznego w regularnych odstępach czasowych. Neurotoksyczność wydaje się kumulować. Przed każdym etapem leczenia należy ocenić i potwierdzić brak objawów neuropatii obwodowej.</p> <p>Ototoksyczność Do 31% pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę cisplatyny 50 mg/m<sup>2</sup> wykazywało objawy ototoksyczności, takie jak szumy uszne i (lub) utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000-8000 Hz). W rzadkich przypadkach może wystąpić utrata słuchu w zakresie dźwięków mowy. Działanie ototoksyczne może być nasilone u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jedno- lub obustronna z tendencją do nasilenia i częstszego występowania podczas podawania dawek wielokrotnych. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach odnotowywano przypadki głuchoty po podaniu dawki początkowej. Ototoksyczność może ulec nasileniu w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania napromieniania czaszki i może wykazywać związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wyjaśniono, czy ototoksyczne działanie cisplatyny ma charakter odwracalny. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia muszą być wykonane badania audiometryczne. Odnotowano przypadki toksyczności przedsionkowej.</p> <p>Reakcje alergiczne Po zastosowaniu cisplatyny zgłaszano reakcje anafilaktoidalne. Reakcje te wystąpiły w ciągu kilku minut po podaniu, u pacjentów którzy byli wcześniej narażeni na działanie cisplatyny i zostały złagodzone przez podanie adrenaliny, steroidów i leków przeciwhistaminowych. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających platynę, w większości przypadków mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Odnotowywano występowanie reakcji krzyżowych, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem w związku ze stosowaniem wszystkich związków platyny.</p> <p>Czynność wątroby i morfologia krwi Czynność wątroby oraz morfologia krwi muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasowych.</p> <p>Działanie rakotwórcze W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>Zespół przesiąkania włóścińcek (CLS) U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przesiąkania włóścińcek. Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekaniem płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przesiąkania włóścińcek rozwinię się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przesiąkania włóścińcek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.</p> <p>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano również przypadki odwracalnej tylnej encefalopatii. PRES jest rzadkim zespołem kliniczno-radiologicznym z odwracalną dysfunkcją korową i obrzękiem podkorowym, który obejmuje szereg objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, napady padaczkowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, ogniskowe objawy neurologiczne i ostre nadciśnienie. Jest to stan potencjalnie odwracalny, jeśli zostanie szybko rozpoznany i wprowadzone zostanie leczenie podtrzymujące, kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwdrgawkowe i/lub wyeliminowana zostanie pierwotna przyczyna choroby (np. zaprzestanie podawania leku), aby uniknąć uszkodzenia lub śmierci centralnego układu nerwowego. Objawy kliniczne jak również związane z tym nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego zwykle ustępują w ciągu kilku dni do kilku</p>	<p>ze stosowaniem leku Cisplatinum Accord, któremu zwykle towarzyszyły inne czynniki wywołujące białaczkę. Cisplatinum Accord wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w kulturach komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, jednak nie zostało dowiedzione. Cisplatinum Accord wykazuje działanie teratogenne oraz toksyczność wobec zarodków myszy.</p> <p>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ścisłe monitorowanie miejsca wlewu ze względu na wystąpienie ewentualnej infiltracji podczas podawania leku. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem.</p> <p><b>OSTRZEŻENIE</b> Niniejszy środek cytostatyczny charakteryzuje się toksycznością o większym nasileniu, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej. Toksyczny wpływ na nerki, o największym nasileniu działania kumulacyjnego, jest ciężki i wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących. Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia środkami przeciwwymiotnymi. Ścisły nadzór podczas stosowania leku jest konieczny również ze względu na ryzyko wystąpienia ototoksyczności, mielosupresji oraz reakcji anafilaktycznych.</p> <p>Przygotowanie roztworu do infuzji <b>Ostrzeżenie</b> Podobnie jak w przypadku innych produktów o potencjalnej toksyczności, konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu. Możliwe jest uszkodzenie skóry w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt. Zalecane jest używanie rękawiczek. W przypadku kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi, należy intensywnie przemyć skórę lub błonę śluzową wodą z mydłem. Zalecane jest stosowanie się do odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków i ich usuwania. Przed podaniem produktu leczniczego pacjentowi, należy skontrolować roztwór pod kątem przejrzystości oraz braku zanieczyszczeń. Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu na ml, co odpowiada 38,3% zalecanej przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>tygodni. PRES może rozwinąć się także w trakcie kolejnych cykli leczenia. Z chorobą tą związane jest występowanie infekcji, posocznicy, wstrząsu septycznego, stanu przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby.</p> <p><b>Powikłania płucne</b>                      U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanym etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b>                      Zespół hemolityczno-mocznicowy                      U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.</p> <p><b>Wpływ na płodność</b>                      W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.</p> <p>Sód</p> <p>Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.</p> <p>Etanol</p> <p>Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.</p>	
<b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b>	<p>Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji.</p> <p>Radioterapia</p> <p>Stosowanie radioterapii (równocześnie z gemcytabiną lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni). Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6. tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 4795 cm<sup>3</sup>). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe</p>	<p>Substancje nefrotoksyczne:</p> <p>Jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych (np. cefalosporiny, aminoglikozydów, amfoterycyny B, substancji kontrastujących) lub totoksycznych (np. aminoglikozydów) produktów leczniczych nasila toksyczne działanie cisplatyny na nerki. W trakcie lub po zakończeniu leczenia cisplatiną zaleca się ostrożność w stosowaniu substancji wydalanych głównie przez nerki, np. leków cytostatycznych, takich jak bleomycyna i metotreksat, ze względu na potencjalnie zmniejszone wydalanie przez nerki. Toksyczność ifosfamidu wobec nerek może być nasiloną w trakcie jednoczesnego podawania cisplatyny lub u pacjentów uprzednio leczonych cisplatiną.</p> <p>W nielicznych przypadkach obserwowano spadek stężenia litu we krwi wskutek podawania cisplatyny w skojarzeniu z bleomycyną i etopozydem. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia litu.</p> <p>Leki ototoksyczne:</p> <p>Jednoczesne stosowanie leków ototoksycznych (np. aminoglikozydy, diuretyki pętłowe) nasila ototoksyczny wpływ cisplatyny na czynność narządu słuchu.</p> <p>Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatyny większe niż 60 mg/m<sup>2</sup>, u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml na 24 godziny, nie należy stosować wymuszonej diurezy przy użyciu diuretyków pętlowych, ze względu na możliwe uszkodzenie nerkowych dróg moczowych oraz ototoksyczność.</p> <p>Ifosfamid zwiększa ryzyko utraty słuchu wskutek jednoczesnego stosowania z</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy. Przez 6. tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> pc.) i cisplatynę (dwa razy w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego, jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.</p> <p>Stosowanie gemcytabiny przed lub po radioterapii (w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wykazała zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Z wyników badań wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu. Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.</p> <p>Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na działanie innych leków.</p>	<p>cisplatyną.</p> <p>Żywe atenuowane szczepionki: Szczepienie przeciw żółtej gorączce jest zdecydowanie przeciwwskazane ze względu na ryzyko ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej, mogącej zakończyć się zgonem. Ze względu na ryzyko choroby uogólnionej zaleca się stosowanie szczepionek inaktywowanych jeśli takowe są dostępne.</p> <p>Doustne leki przeciwzakrzepowe: W przypadku jednoczesnego stosowania cisplatyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych zaleca się regularne monitorowanie wartości wskaźnika protrombinowego (ang. INR – International Normalized Ratio)</p> <p>Leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne: Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, buklizyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, fenotiazyn, pochodnych tioksantenu lub trimetobenzamidów może maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy i szum uszny).</p> <p>Leki przeciwdrgawkowe: Stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy może pozostawać poniżej wartości terapeutycznych w trakcie leczenia cisplatyną.</p> <p>Pyroksydyna w skojarzeniu z altretaminą: W randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika jednoczesne podanie pirydoksyny i altretaminy (heksametylomelaminy) z cisplatyną miało negatywny wpływ na odpowiedź na leczenie.</p> <p>Paklitaksel: Leczenie cisplatyną przed podaniem wlewu paklitakselu może zmniejszać klirens paklitakselu o 33% i dlatego może nasilać jego neurotoksyczność.</p> <p>Leki przeciwpadaczkowe: U pacjentów otrzymujących cisplatynę i fenytoinę, stężenie fenytoiny w surowicy może ulegać zmniejszeniu. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym wchłanianiem i (lub) zwiększonym metabolizmem. U tych pacjentów należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu i odpowiednio dostosowywać dawkę.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy</p>	<p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (&gt; 10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek,</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Gemcitabinum Accord® (gemcytabina, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [96]	Cisplatinum Accord® (cisplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]
	<p>zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.</p> <p>Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL gemcitabinum Accord.</p>	<p>nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.</p> <p>U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL Cisplatinum Accord.</p>
<b>Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania</b>	Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego	Roztwór nierozcieńczony Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. W wyniku działania niskich temperatur może dojść do powstania kryształu lub osadu, jeśli wewnątrz fiołki obserwuje się mętny roztwór (wytącony kryształ lub osad).
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	20148	17743
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	17.05.2012/ 07.09.2017 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 07.10.2022	20.01.2011/ 29.04.2016 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 16.06.2021

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).

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

### 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>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	████████████████████
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Czerwiec 2025

### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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 problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz.2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 .
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, 2.4 i 2.6, rozdz. 5.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.3.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.3.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.2
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.2.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej</b> oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• <b>rejstry?</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieje ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.