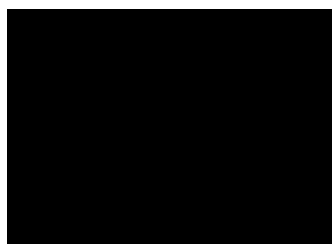




**DURWALUMAB (PRODUKT LECZNICZY IMFINZI®)
W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ
W LECZENIU CHORYCH Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

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



Kraków, sierpień 2023

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	19
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	19
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	19
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	20
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	21
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	23
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	25
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	25
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	26
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	29
2.9. SYNTEZA DANYCH	30
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	32
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	38
4.1. WSTĘP	38
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	39
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ W PORÓWNIANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ GEMCYTABINA + CISPLATYNA + PLACEBO, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH.....	41
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ W PORÓWNIANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ GEMCYTABINA + CISPLATYNA+PLACEBO, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	44
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU (W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ) W PORÓWNIANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ GEMCYTABINA + CISPLATYNA+PLACEBO, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	63
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	76
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA DURWALUMABU.....	76
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA DURWALUMABU	76
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU	79
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU	79
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	83
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	83
9. DYSKUSJA	86
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	95
11. WNIOSKI KOŃCOWE	98
12. BIBLIOGRAFIA	100
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW	106
14. ANEKS.....	110
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	110
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	116
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	116

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	117
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA DURWALUMABU.....	141
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	149
14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU.....	150
14.8. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH.....	179
14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT).....	187
14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	188
14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2.....	189
14.12. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	194
14.13. TABELA POMOCNICZE.....	197
14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	203
14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	206

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ADA	Przeciwciała przeciwko leкови
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CEA	ang. <i>Cardiovascular events</i> ; Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credible interval</i> ; Przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
DGN	Dolna granica normy
DILI	ang. <i>Drug-induced liver injury</i> ; Polekowe uszkodzenie wątroby
DPR	Drobnokomórkowy rak płuca
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECC	ang. <i>Extrahepatic cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych;
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire</i> ; 30-elementowy kwestionariusz opracowany przez Europejską Agencję Badań i Leczenia Raka, w celu oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z chorobą nowotworową
EORTC QLQ-BIL21	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment 21-Item Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; 21-elementowy kwestionariusz opracowany przez Europejską Agencję Badań i Leczenia Raka, w celu oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z rakiem dróg żółciowych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBC	ang. <i>Gallbladder carcinoma</i> ; Rak pęcherzyka [pęcherzyka] żółciowego
GemCis, GEM+CIS	Chemioterapia skojarzona gemcytabiną i cisplatiną
GGN	Górna granica normy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HCC	ang. <i>Hepatocellular carcinoma</i> ; Rak wątrobowkomórkowy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
ICC	ang. <i>Intrahepatic cholangiocarcinoma</i> ; Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych
Ig	Immunoglobulina
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	Rozstęp międzykwartylowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik Medyczny do Działań Regulacyjnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NDPR	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
ORR	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PD-L1	ang. <i>Programmed death-ligand 1</i> ; Ligand programowanej śmierci 1
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RECIST 1.1	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, version 1.1</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, wersja 1.1
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SUCRA	ang. <i>Surface under the cumulative ranking curve</i> ; <i>Pole powierzchni</i> pod skumulowaną krzywą rankingującą
TSH	Hormon tyreotropowy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [80]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanego w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych chorych rakiem dróg żółciowych w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78].

Schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, punktu końcowe) określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej), zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym [78];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie durwalumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną (GEM+CIS), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w programie lekowym „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78] oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [26];

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

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

Metody

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [81];
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [76], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [79] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [80];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR 2* (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;

- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

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

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], uwzględniające porównanie durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, z nieoperacyjnym [nieresekcyjnym], miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym [przerzutowym] rakiem dróg żółciowych;
- 2 badania dodatkowe, o niższej wiarygodności, uwzględniające zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w rozpatrywanej populacji pacjentów: MEDITREME [20]-[23] i IMMUCHEC [24]-[25];
- 3 przeglądy systematyczne, w tym:
 - 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Feng i wsp. 2022 [41] oraz Yan i wsp. 2023 [42];
 - 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy: Yan i wsp. 2022 [43];
- 15 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa durwalumabu, w tym:
 - charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Imfinzi® [26];
 - streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [27];
 - ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Imfinzi® zamieszczoną na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [28];
 - dane dotyczące potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu (niezależnie od wskazania) zidentyfikowane dzięki systemowi FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), zamieszczone na stronie internetowej agencji FDA [29]-[33];
 - dane ze strony internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [34];
 - komunikaty z zaleceniami *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) umieszczone na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) [35]-[38];
 - dwa badania retrospektywne, które nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy: Swanson i wsp. 2022 [39] oraz Wu i wsp. 2020 [40].

WYNIKI

Efektywność kliniczna durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (GEM+CIS) w porównaniu z dotychczasowym standardem postępowania tj. chemioterapia oparta na gemcytabinie i cisplatynie, stosowanym w skojarzeniu z placebo w leczeniu I linii pacjentów z nieoperacyjnym [nieresekcyjnym] lub rozsianym [przerzutowym] rakiem dróg żółciowych – wyniki badania TOPAZ-1

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19] była ocena efektów stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, względem skojarzenia gemcytabiny i cisplatyny oraz placebo, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzonym histologicznie nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, w tym rakiem wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz rakiem pęcherzyka żółciowego. Włączano pacjentów nieleczonych wcześniej paliatywnie, tj. nieleczonych wcześniej z powodu zaawansowanego/nieoperacyjnego raka dróg żółciowych jak również pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od zabiegu chirurgicznego i (lub) zakończenia terapii adjuwantowej [1].

Łącznie 685 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej (N=341), w której stosowano durwalumab (w dawce 1 500 mg dożylnie) w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli), gemcytabinę (w dawce 100 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatynę (25 mg/m²; 1. dnia każdego z

8 cykli); po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie durwalumabu w monoterapii w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie;

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

Leczenie durwalumabem kontynuowano do czasu klinicznej progresji choroby lub progresji w badaniach obrazowych (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub do nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub spełnienia innych kryteriów przerwania terapii. Pacjenci ze stabilizacją choroby po początkowej progresji choroby mogli kontynuować leczenie za zgodą lekarza [1].

Aktualnie opublikowane są wyniki badanie TOPAZ-1 pochodzące z dwóch analiz:

- pierwszej, pierwotnej [finalnej formalnej] analizy danych, przeprowadzonej dnia 11 sierpnia 2021 r., podczas której mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca (95% CI: 14,8; 17,7) w grupie badanej, w której podawano durwalumab i 15,9 miesiąca (95% CI: 14,9; 16,9) w grupie kontrolnej, w której zastosowano placebo [1] (w tym czasie zmarło 58,1% pacjentów z grupy badanej i 65,7% w grupie kontrolnej);
- drugiej analizy danych, podczas aktualizacji przeprowadzonej dnia 25 lutego 2022 r. (dojrzałość danych z zakresu przeżycia całkowitego: 76,9%); podczas której mediana okresu obserwacji wynosiła 23,4 (95% CI: 20,6; 25,2) miesiąca w grupie leczonej durwalumabem i 22,4 (95% CI: 21,4; 23,8) miesiąca w grupie kontrolnej, w której zastosowano placebo [7].

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w porównaniu do placebo stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**
 - dłuższym przeżyciem całkowitym - w czasie pierwszej analizy danych wydłużenie mediany przeżycia całkowitego wynosiło 1,3 miesiąca z redukcją ryzyka zgonu o 20%, natomiast w czasie drugiej analizy danych obserwowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 1,6 miesiąca i redukcję ryzyka zgonu o 26%; wyniki z zakresu przeżycia całkowitego w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne, ekspresję PD-L1 (liganda programowanej śmierci 1) czy cechy związane z przebiegiem choroby były ogólnie spójne z rezultatami uzyskanymi w populacji ogólnej pacjentów z rakiem dróg żółciowych i wyraźnie wskazywały na korzyść ze stosowania schematu leczenia z durwalumabem;
 - wyższym odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu po 24 miesiącach od randomizacji (dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów pozostających przy życiu w grupie leczonej durwalumabem w porównaniu z placebo);
 - dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu - wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego o 1,5 miesiąca i redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 25%; wyniki z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne, ekspresję PD-L1 czy cechy związane z przebiegiem choroby były ogólnie spójne z rezultatami uzyskanymi w populacji ogólnej pacjentów z rakiem dróg żółciowych;
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie¹;
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:**
 - prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (ale obserwowano trend na korzyść durwalumabu);

¹ Definiowanej jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

- o prawdopodobieństwa uzyskania tzw. kontroli choroby² (ale obserwowano trend na korzyść durwalumabu);
- o jakości życia warunkowanej stanem zdrowia - terapia durwalumabem była dobrze tolerowana przez pacjentów, bez istotnej różnicy w czasie do pogorszenia stanu pacjenta w porównaniu z placebo, dla zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w kwestionariuszu *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) oraz 21-elementowej sekcji kwestionariusza dedykowanej schorzeniom dróg żółciowych (EORTC QLQ-BIL21), co świadczy, że **korzystny efekt działania durwalumabu nie wiązał się z pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem.**

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej, **natomiast w grupie leczonej durwalumabem odnotowano wyraźne, niemal dwukrotne skrócenie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie.**

Zestawienie wyników badania TOPAZ-1 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej durwalumabu w skojarzeniu z GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab +GEM+CIS, N=341	Grupa kontrolna – GEM+CIS+placebo, N=344	HR [95% CI]* /RB [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]^
Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)	11.08.2021 [1], [2]	12,8 [11,1; 14,0]	11,5 [10,1; 12,5]	HR=0,80 [0,66; 0,97]	=0,021 *	-
	25.02.2022 [7], [8]	12,9 [11,6; 14,1]	11,3 [10,1; 12,5]	HR=0,76 [0,64; 0,95]	<0,05*	-
Wskaźniki przeżycia całkowitego (pacjenci żyjący) w 24 miesiącu, % [95% CI] n	11.08.2021 [1], [2]	24,9% [17,9; 32,5], n=85^	10,4% [4,9; 18,8], n=36^	RB=2,38 [1,67; 3,42]	<0,05^	NNT=7 [5; 12]
	25.02.2022 [7], [8]	23,6%, n=80^	11,5%, n=40^	RB=2,02 [1,43; 2,86]	<0,05^	NNT=9 [6; 17]
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [95% CI]	11.08.2021 [1], [2]	7,2 [6,7; 7,4]	5,7 [5,6; 6,7]	HR=0,75 [0,63; 0,89]	=0,001 *	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie#, n (%)	11.08.2021 [1], [2]	91 (26,7%)	64 (18,7%)	RB=1,43 [1,08; 1,90] OR=1,60 [1,11; 2,31]	<0,05^	NNT= 13 [8; 57]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)		7 (2,1%)	2 (0,6%)	RB=3,52 [0,84; 14,84]	>0,05^	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)		84 (24,6%)	62 (18,1%)	RB=1,36 [1,02; 1,83]	<0,05^	NNT=16 [8; 242]
Kontrola choroby**, n (%)		291 (85,3%)	284 (82,6%)	RB=1,03 [0,97; 1,10]	>0,05^	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [IQR] (miesiące)		6,4 [4,6 – 17,2] N=91	6,2 [3,8 – 9,0] N=64	-	-	-
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [IQR] (miesiące)		1,6 [1,3 – 3,0] N=91	2,7 [1,4 – 4,1] N=64	-	-	-

² Definiowanej jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby wg kryteriów RECIST 1.1.

*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy. #definiowana jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie; ** definiowana jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby. IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

Profil bezpieczeństwa

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi notowanymi w grupie leczonej durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) były: niedokrwistość (48,2%), nudności (40,2%), zaparcia (32,0%) i neutropenia (31,7%) natomiast w grupie, w której podawano placebo (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) najczęściej raportowano: niedokrwistość (44,7%), nudności (34,2%) i obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych tj. neutrofilów (31,0%) [1].

Ogólny profil bezpieczeństwa trójlekowego schematu leczenia zawierającego durwalumab był porównywalny ze schematem dwulekowym. Wykazano że stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo, w populacji pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia:**
 - zdarzeń niepożądanych (w tym niezależnie od stopnia nasilenia, 3-4 stopnia nasilenia, ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu);
 - działań niepożądanych (w tym o dowolnym stopniu nasilenia, 3-4 stopnia nasilenia³, ciężkich jak również prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu⁴);
 - poszczególnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia: niedokrwistości, nudności, zaparć, neutropenii, obniżenia liczby neutrofilów, zmęczenia, obniżenia apetytu, obniżenia liczby płytek krwi, gorączki, wymiotów, biegunki, astenii, bólu brzucha, trombocytopenii, świądu, wysypki, obniżenia liczby białych krwinek, bólu nadbrzusza, bezsenności, zapalenia dróg żółciowych, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, hipokaliemii, hiponatremii, leukopenii, nadciśnienia, zatorowości płucnej, posocznicy, infekcji dróg żółciowych, zapalenia płuc, ostrego uszkodzenia nerek, niedrożności dróg żółciowych, wzrostu poziomu bilirubiny;
 - działań niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia: obniżenia liczby neutrofilów, neutropenii, anemii, obniżenia liczby płytek krwi, obniżenia liczby białych krwinek, trombocytopenii, zmęczenia, leukopenii, astenii;
 - następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zarówno dowolnego stopnia nasilenia jak i 3-4 stopnia nasilenia): zapalenia płuc, zdarzeń wątrobowych, niewydolności nerek, biegunki/zapalenia jelit, zdarzeń związanych z nadczynnością tarczycy, cukrzycy typu I, zdarzeń związanych z trzustką, zapalenia przysadki mózgowej, zapalenia tarczycy, zdarzeń związanych z zaburzeniem funkcji nerek, zapalenia mięśni, innych zdarzeń o podłożu immunologicznym (zarówno dowolnego stopnia nasilenia jak i 3-4 stopnia nasilenia);
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia nasilenia, zapalenia skóry/wysypki o 3-4 stopnia nasilenia, ciężkich zdarzeń o podłożu immunologicznym, zdarzeń o podłożu immunologicznym prowadzących do zgonu czy przerwania leczenia;
- istotnie statystycznie **niższym ($p < 0,05$)** ryzykiem wystąpienia:
 - wzrostu poziomu bilirubiny (NNT=27);
 - bólu brzucha o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNT=50);
- istotnie statystycznie **wyższym ($p < 0,05$)** ryzykiem wystąpienia:
 - zapalenia dróg żółciowych o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=30);
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (NNH=12), w tym niedoczynności tarczycy (NNH=2) i zapalenia skóry/wysypki (NNH=30);

w czasie pierwotnej analizy danych.

³ Wykazano również brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w czasie drugiej analizy danych.

⁴ Wykazano również brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w czasie drugiej analizy danych.

Zestawienie kluczowych wyników badania klinicznego TOPAZ-1 z zakresu ogólnego profilu bezpieczeństwa durwalumabu w skojarzeniu z GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ GEM+CIS, N=338	Grupa kontrolna – GEM+CIS + placebo, N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Dane zbierane do 11.08.2021 roku [1], [2] (pierwotna analiza)					
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	336 (99,4%)	338 (98,8%)	1,01 [0,99; 1,03]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	160 (47,3%)	149 (43,6%)	1,09 [0,92; 1,28]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	256 (75,7%)	266 (77,8%)	0,97 [0,90; 1,06]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	44 (13,0%)	52 (15,2%)	0,86 [0,59; 1,24]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	12 (3,6%)	14 (4,1%)	0,87 [0,41; 1,82]	>0,05	-
Działania niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	314 (29,9%)	308 (90,1%)	1,03 [0,98; 1,08]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	53 (15,7%)	59 (17,3%)	0,91 [0,65; 1,27]	>0,05	-
Działania niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	212 (62,7%)	222 (64,9%)	0,97 [0,86; 1,08]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	30 (8,9%)	39 (11,4%)	0,78 [0,50; 1,22]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu #	2 (0,6%)	1 (0,3%)	2,02 [0,27; 15,41]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym*	43 (12,7%)	16 (4,7%)	2,72 [1,18; 4,71]	<0,05	NNH=12 [8; 25]
Dane zbierane do 25.02.2022 roku [7], [8] (druga analiza)					
Działania niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	206^ (60,9%)	217^ (63,5%)	0,96 [0,85; 1,08]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	30^ (8,9%)	39^ (11,4%)	0,78 [0,50; 1,22]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. #udar niedokrwienne i niewydolność wątroby w grupie leczonej durwalumabem i zapalenie wielomięśniowe w grupie stosującej placebo.

Wyniki pozostałych badań klinicznych dla durwalumabu

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 dodatkowe badania kliniczne dotyczące zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub nawrotowym/rozsiałym) rakiem dróg żółciowych: MEDITREME [20]-[23] oraz IMMUCHEC [24]-[25]. Pomimo jedynie częściowego spełnienia przez oba badania predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy klinicznej (rozdz. 2.4.), powyższe badania omówiono w rozdziale poświęconym badaniom o niższej wiarygodności z uwagi na ich liczne ograniczenia. Zestawienie kluczowych danych dotyczących metodyki, wyników, a także ograniczeń ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Zestawienie kluczowych danych dotyczących metod i wyników zidentyfikowanych dodatkowych badań pierwotnych dla durwalumabu, stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.

Badanie	
MEDITREME [20]-[23]	
Projekt badania	Badanie RCT, II fazy, otwarte
Populacja	Dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z potwierdzonym histologicznie nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych (rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, rak pęcherzyka żółciowego)
Porównywane interwencje	Durwalumab (1120 mg) + gemcytabina + cisplatyna vs durwalumab + tremelimumab + gemcytabina + cisplatyna vs gemcytabina + cisplatyna a następnie chemioterapia durwalumab +tremelimumab
Kluczowe wyniki	<p>Wyniki w grupie stosującej durwalumab+gemcytabinę+cisplatynę:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie: 72%; - kontrola choroby: 100%; - mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie: 1,5 miesiąca; - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie: 11,4 miesiąca; - mediana czasu wolnego od progresji choroby: 11,8 miesiąca; - mediana czasu przeżycia całkowitego: 20,2 miesiąca; <ul style="list-style-type: none"> - najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane: obniżenie liczby neutrofilów, niedokrwistość, obniżenie liczby płytek krwi; - najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane: nudności, świąd, zaparcia, brak apetytu, zmęczenie; - większość notowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie; żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
Ograniczenia	<ul style="list-style-type: none"> - brak porównania wnioskowanej interwencji z odpowiednim komparatorem; - badanie otwarte; - dawkowanie durwalumabu nie było w pełni zgodne z ChPL Imfinzi®; - w badaniu uczestniczyli jedynie pacjenci narodowości koreańskiej <p>Z uwagi na powyższe argumenty wyniki badania MEDITREME nie stanowią wiarygodnej podstawy do oceny efektywności klinicznej zastosowania durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych.</p>
IMMUCHEC [24]-[25]	
Projekt badania	Badanie RCT, II fazy, otwarte
Populacja	Dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z zaawansowanym, nieoperacyjnym i/lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych lub pęcherzyka żółciowego
Porównywane interwencje	Durwalumab + gemcytabina + cisplatyna vs durwalumab + tremelimumab+ gemcytabina vs durwalumab + tremelimumab (1x) + gemcytabina + cisplatyna vs <u>gemcytabina + cisplatyna</u> vs durwalumab + tremelimumab (4x) + gemcytabina + cisplatyna

		Badanie			
Kluczowe wyniki	Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab + gemcytabina + cisplatyna, N=29	Grupa kontrolna – gemcytabina + cisplatyna, N=35	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
	Objektywna odpowiedź na leczenie, n (%)	6* (20,7%)	10* (28,6%)	RB=0,72 [0,30; 1,68]	>0,05
	Przeżycie całkowite, mediana [miesiące]	12,87	16,93	-	-
	Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [miesiące]	5,97	8,7	-	-
	Zdarzenie niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, n (%)	21* (74,1%)	23* (66,7%)	RR=1,10 [0,78; 1,55]	>0,05
<p>*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.</p> <p>- liczbowo dłuższa mediana przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania samej chemioterapii (gemcytabina+cisplatyna) w porównaniu do chemioterapii z durwalumabem;</p> <p>- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania objektywnej odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia</p>					
Ograniczenia	<p>Uzyskane wstępne wyniki badania z zakresu skuteczności znacznie odbiegają od wyników badania TOPAZ-1 i MEDITREME. Wynika to z faktu, że badanie IMMUCHEC [24]-[25] posiada liczne ograniczenia, które obniżają jego wiarygodność i skłaniają do pominięcia jego wyników przy ocenie klinicznej durwalumabu w analizowanym wskazaniu, w tym wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - typu badania; - braku zaślepienia; - dostępności wstępnych wyników jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego; - znacznych dysproporcji pomiędzy grupami w zakresie lokalizacji guza pierwotnego; - relatywnie niewielkiej liczby pacjentów w każdej z grup. <p>Z uwagi na powyższe argumenty wyniki badania IMMUCHEC nie stanowią wiarygodnej podstawy do oceny efektywności klinicznej zastosowania durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych.</p>				

RCT – randomizowane badanie kliniczne.

Wyniki uzyskane w ww. dodatkowych badaniach dla durwalumabu należy traktować z ostrożnością z uwagi na liczne ograniczenia.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa durwalumabu

Profil bezpieczeństwa durwalumabu jest stosunkowo dobrze poznany, ponieważ preparat ten jest zarejestrowany i stosowany w praktyce klinicznej w wielu wskazaniach, w tym obejmujących leczenie raka płuc czy raka wątrobowokomórkowego [26]-[40].

Podczas stosowania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią do najczęściej notowanych:

- o hematologicznych działań niepożądanych należały: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia;
- o niehematologicznych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, uczucie zmęczenia, zaparcia, zmniejszone łaknienie, ból brzucha, łysienie, wymioty, gorączka, wysypka, biegunka, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub transaminazy alaninowej, kaszel/kaszel mokry i świąd;
- o działań niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia należały: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, uczucie zmęczenia, gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zapalenie płuc.

Reakcje związane z infuzją w przypadku stosowania durwalumabu w monoterapii występowały u 1,6% pacjentów i miały zazwyczaj łagodny charakter (jedynie 0,2% przypadków o 3 stopniu nasilenia).

Stosowanie durwalumabu jest związane ponadto z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym; mogą one wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkankach (np. zapalenie wątroby, płuc, jelita grubego, niedoczynność lub

nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym). Większość poszczególnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występuje relatywnie rzadko i cechuje się zazwyczaj łagodnym stopniem nasilenia. Szczególnie narażoną na wystąpienie tego typu działań grupą pacjentów są osoby jednocześnie stosujące leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy) [26], [28]. Występowanie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym jest typowe dla grupy leków do której należy durwalumab (tj. inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych), zatem należy monitorować pacjentów w celu wczesnej identyfikacji i leczenia tego typu działań [28].

Uwzględniając dane z dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania durwalumabu można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, możliwych do opanowania zdarzeń niepożądanych, ogólnie typowych dla inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, co zostało podkreślone podczas oceny wnioskowanej interwencji przeprowadzonej przez EMA.

Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [41]-[43] są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, ponieważ również opierają się na wynikach badania TOPAZ-1 i wskazują, że stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną stanowi skuteczną opcję leczenia I linii pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym (przerzutowym) rakiem dróg żółciowych. Rozpatrywana interwencja istotnie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby, stąd **powinna stanowić nowy standard leczenia pacjentów z analizowanym wskazaniem.**

Wnioski z analizy klinicznej:

Rak dróg żółciowych jest rzadkim schorzeniem, diagnozowanym zazwyczaj w zaawansowanych stadiach, w których u większości pacjentów nie jest możliwe przeprowadzenie zabiegu operacyjnego lub występują u nich przerzuty, co utrudnia leczenie. Pacjenci tacy nie kwalifikują się do terapii z zamiarem wyleczenia, co znacznie pogarsza rokowania. Ponadto od ponad 10 lat w leczeniu pacjentów z rozpatrywaną jednostką chorobową nie nastąpił istotny postęp w farmakoterapii.

Stosowanie durwalumabu w terapii skojarzonej z GEM+CIS (tj. dotychczasową standardową chemioterapią), w porównaniu z GEM+CIS, w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, a także zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Pacjenci leczeni durwalumabem uzyskiwali także szybciej odpowiedź na leczenie; powyższe efekty leczenia durwalumabem osiągnięto bez negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Dodanie durwalumabu do standardowej chemioterapii nie prowadziło ponadto do zwiększenia toksyczności leczenia. Ogólny profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji (ryzyko zdarzeń/działań niepożądanych, w tym ciężkich, 3-4 stopnia nasilenia czy prowadzących do przerwania terapii) był porównywalny z placebo (tj. stosowaniem samej gemcytabiny i cisplatyny), za wyjątkiem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, których ryzyko było wyższe w wyniku stosowania rozpatrywanej interwencji. Nie zidentyfikowano jednakże żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu w porównaniu z dotychczas dostępnymi danymi z innych wskazań a także dla każdego z indywidualnych leków stosowanych w ramach chemioterapii wraz durwalumabem.

Należy zaznaczyć, że terapia durwalumabem w skojarzeniu z dotychczasowym standardem terapeutycznym, tj. chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną, jest jak dotychczas jedyną opcją od kilkunastu lat, w przypadku której wykazano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie przeżycia całkowitego w rozpatrywanej populacji pacjentów. Powyższe dowody kliniczne wskazują, że wnioskowana interwencja ma wysoką wartość terapeutyczną i stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Wyniki badania TOPAZ-1 znajdują odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych europejskich (ESMO) i amerykańskich (NCCN, NCI) opublikowanych po 2022 roku, które wskazują, że nowym standardem leczenia w przypadku pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem, gemcytabiną i cisplatyną.

W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną odnośnie wdrożenia skutecznej terapii, rekomendowanej jako aktualny standard w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, durwalumab stanowi istotny przełom terapeutyczny w terapii pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych chorych z rakiem dróg żółciowych w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [76] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [80].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [76] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 20.03.2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

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

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 20.03.2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

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

- **(P) populację docelową pacjentów** - (ang. *population*) populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej), (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia zawartymi w proponowanym programie lekowym [78]);
- **(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie durwalumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w programie lekowym „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78] oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [26];
- **(C) komparator** - (ang. *comparison*), czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi podawanie gemcytabiny+cisplatyny (tj. placebo stosowane wraz z gemcytabiną i cisplatyną);
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
 - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków);
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
 - badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- **(P) populacja pacjentów** (ang. *population*) - którą stanowią osoby dorosłe z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia zawartymi w proponowanym programie lekowym [78]), przy czym

dopuszczano włączenie przeglądów systematycznych uwzględniających szerszą populację pacjentów, tj. z różnymi wskazaniami, o ile w analizie uwzględniono i omówiono wyniki kluczowych badań pierwotnych dla durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu;

- **(I) interwencja wnioskowana** (ang. *intervention*) - podanie durwalumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®) w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w programie lekowym „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78] oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [26];
- **(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*): podawanie gemcytabiny+cisplatyny (tj. placebo stosowane wraz z gemcytabiną i cisplatyną).
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
 - opracowania o cechach przeglądu systematycznego;
 - meta-analizy lub raporty HTA;uwzględniające badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim, przeprowadzone na ludziach, dotyczące zastosowania durwalumabu (stosowanego z cisplatyną lub gemcytabiną) w rozpatrywanej populacji pacjentów.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których durwalumab podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/chorób niż nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych;
 - w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi niż gemcytabina i cisplatyna;
 - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia;
- dotyczące badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową;
 - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*;
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA);
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego (dopuszczono włączenia badań pierwotnych, w których analizowano aspekty bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w różnych wskazaniach i terapiach skojarzonych, o ile zawierały [lub istniało wysokie prawdopodobieństwo, że zawierają] populacje pacjentów z rakiem dróg żółciowych). W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

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

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [76].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [76], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [83] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”.

W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [83].

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

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [83].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

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

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [76], [79]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [79].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [89].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [76]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.13. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

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

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]),
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,

- o dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [82].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą

wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

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

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

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

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

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

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

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z rakiem dróg żółciowych) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [81].

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

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej), zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78].

Wnioskowane wskazanie jest zasadniczo zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla durwalumabu [26], a szczegóły oceny zgodności populacji wnioskowanej z zarejestrowaną znajdują się w APD [81].

Rak dróg żółciowych (ang. *Biliary tract cancer*, BTC) jest pierwotnym nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego wywodzącym się z błony śluzowej przewodów żółciowych (łac. *cholangiocarcinoma*), pęcherzyka żółciowego lub brodawki Vatera [84], [85], [86].

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

- raki wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (10-15%);
- raki zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: górne – zlokalizowane powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%) [85], [92], [93].

Rak dróg żółciowych jest klasyfikowany pod kodami ICD-10 przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kody ICD-10 pod którymi klasyfikowane są nowotwory złośliwe [w tym raki] dróg żółciowych [81].

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

Częstość występowania raka dróg żółciowych jest niska i stanowi on <1% wszystkich przypadków raka na świecie, zatem może być uznany za rzadką jednostkę chorobową [114]. Spośród wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma) stanowi około 3-5% przypadków [112]. W Raporcie [113] poświęconym epidemiologii raka dróg żółciowych przedstawiono oszacowania wskaźników epidemiologicznych jak również prognozy na najbliższe lata dla siedmiu krajów: Stanów Zjednoczonych, krajów UE-5 (Niemiec, Hiszpanii, Włoch, Francji i Wielkiej Brytanii) oraz Japonii od 2019 do 2032 roku. W roku 2021 łączna liczba przypadków raka dróg żółciowych wyniosła 37 451 w siedmiu powyższych krajach i oczekuje się, że liczba chorych wzrośnie w latach 2019-2032 [113].

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

Epidemiologia raka dróg żółciowych w Polsce:

- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów: rocznie około 350 mężczyzn i 400 kobiet zapada na nowotwór złośliwy dróg żółciowych (rozpoznanie wg ICD-10: C24), a odpowiednio 200 i 600 na nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (rozpoznanie wg ICD-10: C23) [90];
- dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ): w latach 2014-2018 w Polsce z rozpoznaniem raka dróg żółciowych (rozpoznanie wg ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) żyło około 6 000 pacjentów [92];
- szacowana chorobowość raka dróg żółciowych (na podstawie danych z NFZ [92] i Głównego Urzędu Statystycznego z 2018 roku [94]) wynosi 1,6 na 10 000 osób, **a EMA uznała tę jednostkę chorobową za rzadką [115];**
- dane z NFZ: w latach 2016-2018, z grupy osób z rozpoznaniem raka dróg żółciowych, średnio 800 pacjentów stosowało chemioterapię złożoną z gemcytabiny i cisplatyny, co może w wysokim stopniu odpowiadać szacunkom dla populacji docelowej [92].

Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, konieczne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii wydłużających przeżycie i zapewniających odpowiednią jakość życia chorych.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie durwalumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w programie lekowym „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78] oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego [26].

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Selektynna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [26]. Durwalumab nie jest aktualnie refundowany w leczeniu raka dróg żółciowych w Polsce.

Dawkowanie durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych wynosi 1 500 mg co 3 tygodnie (co 21 dni) w skojarzeniu z chemioterapią przez maksymalnie 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Leczenie prowadzi się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [26].

Wnioskowana interwencja będzie stosowana w terapii skojarzonej z:

- **gemcytabiną**, która jest antymetabolitem ulegającym przekształceniu w organizmie pod wpływem wewnątrzkomórkowych kinaz nukleozydowych do aktywnych fosforylowanych pochodnych: difosforanu i trifosforanu. Cytotoksyczne działanie gemcytabiny wynika z hamowania syntezy DNA przez 2 mechanizmy działania. Difosforan gemcytabiny hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, będącej jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie wszystkich deoksynukleotydydów, w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan gemcytabiny współzawodniczy z dCTP o wbudowywanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia). Procesy te prowadzą do zakończenia replikacji DNA i apoptozy. Gemcytabina jest lekiem fazowo specyficznym (działa w fazie G1/S);
- **cisplatyną** – związkami alkilującymi, który hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania; lek ten w mniejszym stopniu hamuje syntezę białek i RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z

właściami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie. Cisplatyna jest uważana za lek fazowo-niespecyficzny, tzn. prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego [88].

Tabela 2. Standardowy schemat chemioterapii obejmujący skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną u chorych leczonych w I linii z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [100].

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

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną który stanowi stosowanie gemcytabiny+cisplatyny (tj. placebo stosowane wraz z gemcytabiną i cisplatyną).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi [100] oraz światowymi [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], dotychczasowym standardem postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest stosowanie chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie, w przypadku pacjentów z odpowiednim stanem sprawności. Jeśli istnieją obawy dotyczące czynności nerek pacjenta, cisplatynę można zastąpić karboplatiną lub oksaliplatiną. U pacjentów w złym stanie ogólnym jako leczenie pierwszego rzutu można zastosować monoterapię gemcytabiną.

Z grona komparatorów dla durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną wykluczono ponadto:

- oksaliplatinę (w tym schematy chemioterapii zawierające oksaliplatinę) - która może stanowić alternatywę dla cisplatyny w terapii skojarzonej z gemcytabiną, ale w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny np. z zaburzeniami czynności nerek, **zatem jest stosowana w populacji innej niż rozpatrywana w przypadku durwalumabu. Ponadto, aktualnie oksaliplatiną nie jest refundowana w Polsce we wskazaniu obejmującym nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego;**
- niwolumab, który uzyskał pozytywną opinię dotyczącą stosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu obejmującym raka dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24) pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1 – niemniej jednak zgodnie z informacjami zamieszczonymi w raporcie, rozpatrywana populacja dotyczyła chorych leczonych w I linii przy pomocy gemcytabiny z cisplatyną, a w II linii schematem XELOX (kapecytabina + oksaliplatiną), **zatem w innej niż rozpatrywana w przypadku durwalumabu;**
- pemigatynib oceniany w ramach Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją czynnika wzrostu fibroblastów 2, z

progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, **zatem stosowany w populacji innej niż rozpatrywana w przypadku durwalumabu;**

- kapecytabinę, ponieważ jest rekomendowana w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, podczas gdy wnioskowaną populację dla durwalumabu stanowią osoby z rakiem nieresekcyjnym lub z nawrotem po resekcji, **zatem jest to inna populacja niż rozpatrywana w przypadku durwalumabu.**

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

Gemcytabina stosowana w skojarzeniu z cisplatyną została uznana za standard terapeutyczny w leczeniu pacjentów w analizowanym stanie klinicznym również:

- w analizach dla oksaliplatyny [92], [93];
- przez kanadyjską agencję oceny technologii medycznych CADTH [110] oraz francuską agencję HAS [111] podczas oceny zasadności finansowania durwalumabu w powyższym wskazaniu.

Tabela 3. Sposób refundacji komparatora dla durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, tj. samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną (stan na sierpień 2023) [89].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Wskazania objęte refundacją (wg. kodu ICD-10)*
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C) (kategoria dostępności: bezpłatny)	cisplatyna	ICD-10: C22, C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
	gemcytabina	ICD-10: C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

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

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

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu stosowanego w rozpatrywanej populacji, a także badania dla komparatorów, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

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

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu osób dorosłych z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs placebo+gemcytabina+cisplatyna	bezpośrednie	Badanie TOPAZ-1 [1]-[19]
Pozostałe randomizowane badania dla durwalumabu			
Dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs durwalumab+tremelimumab+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna a następnie chemioterapia durwalumab+tremelimumab	bezpośrednie	Badanie MEDITREME [20]-[23]
Dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z zaawansowanym, nieoperacyjnym i/lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs durwalumab+tremelimumab+gemcytabina vs durwalumab+tremelimumab (1x)+gemcytabina+cisplatyna vs gemcytabina+cisplatyna vs durwalumab+tremelimumab (4x)+gemcytabina++cisplatyna	bezpośrednie	Badanie IMMUCHEC [24]-[25]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa durwalumabu			
Pacjenci z różnymi rakami, w tym z nieoperacyjnym lub rozsiałym [przerzutowym] rakiem dróg żółciowych	<i>European Medicines Agency; EMA (ChPL i EPAR)</i>	Durwalumab stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami	[26], [27]
	ulotka <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		[28]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	dane dotyczące potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu (niezależnie od wskazania) zidentyfikowanych dzięki systemowi FAERS (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>), zamieszczonych na stronie agencji FDA			[29]-[33]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>			[34]
	URPLWMIpB – nowe treści informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)			[35]-[38]
Pacjenci leczeni durwalumabem z powodu różnych raków	Badanie retrospektywne	Durwalumab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym		Swanson i wsp. 2022 [39]
Pacjenci leczeni durwalumabem z powodu różnych raków	Badanie retrospektywne	Durwalumab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym		Wu i wsp. 2020 [40]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne z meta-analizą				
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, leczeni w I linii		Porównanie różnych terapii stosowanych w I linii leczenia systemowego, w tym durwalumab+gemcytabina+cisplatylna		Feng i wsp. 2022 [41]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, leczeni w I linii		Porównanie różnych terapii skojarzonych stosowanych w I linii leczenia systemowego, w tym durwalumab+gemcytabina+cisplatylna		Yan i wsp. 2023 [42]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
Pacjenci z rakiem dróg żółciowych		Immunoterapie, w tym durwalumab+gemcytabina+cisplatylna		Yan i wsp. 2022 [43]
Badania nieopublikowane/w toku				
Nie zidentyfikowano				

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ W PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ GEMCYTABINA + CISPLATYNA + PLACEBO, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], którego celem była ocena efektów stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem gemcytabiny i cisplatyny stosowanych w skojarzeniu z placebo, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzonym histologicznie nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, w tym rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych oraz rakiem pęcherzyka żółciowego. Włączano także pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu zaawansowanego/nieoperacyjnego raka dróg żółciowych jak również pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od zabiegu chirurgicznego i (lub) zakończenia terapii adjuwantowej (tj. chorych wcześniej nieleczonych paliatywnie) [1].

Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup:

- grupy badanej (N=341), w której stosowano durwalumab (w dawce 1500 mg dożylnie) w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli), gemcytabinę (w dawce 100 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatynę (25 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli); po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie durwalumabu w monoterapii dawce 1 500 mg co 4 tygodnie;
- grupy kontrolnej (N=344), w której stosowano gemcytabinę (w dawce 100 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatynę (25 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) oraz placebo w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli); po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie placebo co 4 tygodnie [1].

Leczenie durwalumabem kontynuowano do czasu klinicznej progresji choroby lub progresji w badaniach obrazowych (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub do nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub spełnienia innych kryteriów przerwania terapii. Pacjenci ze stabilizacją choroby po początkowej progresji choroby mogli kontynuować leczenie za zgodą lekarza [1].

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena przeżycia całkowitego (OS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi: ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie, jakości życia a także ocenę profilu bezpieczeństwa [1].

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania TOPAZ-1 [1]-[19] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Opis metodyki badania o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie III fazy, randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i>)
Populacja	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny (nieresekcyjny) zaawansowany lub rozszany gruczolakorak dróg żółciowych, w tym rak wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz rak pęcherzyka żółciowego; - pacjenci wcześniej nieleczeni w przypadku nieresekcyjnej lub przerzutowej choroby w momencie początkowej diagnozy; - pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby >6 miesięcy po operacji z zamiarem wyleczenia oraz > 6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego (chemioterapia i/lub promieniowanie), jeśli było podawane; - stan sprawności w skali WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1 w momencie rekrutacji; - co najmniej 1 zmiana, która kwalifikuje się jako docelowa zmiana (TL) wg kryteriów RECIST 1.1 na początku badania; - brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4.).</p>
Grupa badana	<p>Durwalumab (w dawce 1500 mg dożylnie) w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli) i gemcytabina (w dawce 100 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatyna (25 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli); po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie durwalumabu w monoterapii dawce 1 500 mg co 4 tygodnie, N=341</p> <p>Dawkowanie durwalumabu zgodne z ChPL Imfinzi® [26]</p>
Grupa kontrolna	<p>Gemcytabina (w dawce 100 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatyna (25 mg/m²; 1. dnia każdego z 8 cykli) oraz placebo w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli); po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie placebo co 4 tygodnie, N=344</p>
Okres leczenia i obserwacji	<p>Leczenie durwalumabem kontynuowano do czasu klinicznej progresji choroby lub progresji w badaniach obrazowych (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub do nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub spełnienia innych kryteriów przerwania terapii. Pacjenci ze stabilizacją choroby po początkowej progresji choroby mogli kontynuować leczenie za zgodą lekarza i swoją własną.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) mediana okresu leczenia wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: 0,1 do 24,5 miesiąca) w grupie stosującej durwalumab i 5,8 miesiąca (zakres: 0,2 do 21,5 miesiąca) w grupie stosującej placebo. <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca [95% CI: 14,8; 17,7] w grupie leczonej durwalumabem i 15,9 miesiąca [95% CI: 14,9; 16,9] w grupie stosującej placebo.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	<p>W momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2/341 pacjentów z grupy badanej nie otrzymało durwalumabu a 275 (80,6%) przerwało terapię durwalumabem; - 2 pacjentów z grupy kontrolnej nie otrzymało terapii a 322 (93,6%) pacjentów przerwało terapię placebo
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie całkowite (OS)	<p><u>Główny punkt końcowy</u></p> <p>Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w ocenie badacza.</p>
Przeżycie wolne od progresji choroby	<p>Czas od randomizacji do progresji choroby w badaniach obrazowych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu</p>

Opis metodyki badania	
Obiektywna odpowiedź na leczenie	Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania odpowiedzi na leczenie – czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do progresji, zgonu lub ostatniej możliwej oceny wg kryteriów RECIST 1.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie - czas od daty randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (szacowany dla pacjentów, którzy taką odpowiedź uzyskali)
Wskaźnik kontroli choroby	Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby wg kryteriów RECIST 1.1.
Pozostałe punkty końcowe:	Skuteczność w podgrupach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby
Jakość życia związana ze zdrowiem	Jakość życia oceniano w kwestionariuszu <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life</i> (EORTC QLQ-C30) oraz kwestionariuszu <i>EORTC 21-Item Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (EORTC QLQBIL21). Jako różnicę istotną statystycznie definiowano zmianę wyniku w ww. kwestionariuszach wynoszącą 10 lub więcej punktów. Oceniano również czas do pogorszenia stanu pacjenta.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie ze wspólnymi kryteriami terminologicznymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) <i>National Cancer Institute (NCI)</i> wersja 5.0. Zdarzenia niepożądane raportowano od uzyskania zgody na udział w badaniu do 90 dni po ostatniej dawce leku przyjętego w badaniu. Nasilenie zgłaszanych przez pacjentów zdarzeń niepożądanych podczas leczenia oceniano z zastosowaniem nominalnych kategorii (np. „brak” do „bardzo poważne” lub „w ogóle” do „bardzo”).
Metody oceny punktów końcowych	
<p>W analizie skuteczności uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, co odpowiada analizie ITT.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę durwalumabu lub placebo.</p> <p>W ramach pierwotnej analizy całkowitego przeżycia oceniano wyższość schematu leczenia durwalumabem w porównaniu z placebo; analiza została przeprowadzona przy użyciu testu log-rank stratyfikowanego ze względu na stopień zaawansowania choroby (początkowo nieoperacyjny vs. nawrotowy) i lokalizację guza pierwotnego (wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych vs. rak pęcherzyka żółciowego).</p> <p>Należy zaznaczyć, że wyniki zaplanowanej pierwotnej (tymczasowej) analizy zostały zweryfikowane przez niezależny komitet monitorujący, który stwierdził, że uzyskane w tym badaniu dane spełniają wcześniej określone kryteria dotyczące statystycznie istotnej różnicy dla głównego punktu końcowego (przeżycia całkowitego) zgodnie z planem analizy statystycznej, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ponieważ badanie osiągnęło istotność statystyczną dla głównego punktu końcowego w analizie pierwotnej, a wyniki przedstawione w publikacji głównej należy uznać za ostateczną, formalną analizę statystyczną całkowitego przeżycia, dalsze analizy będą miały charakter eksploracyjny.</p> <p>Ocenę guza przeprowadzano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, na podstawie wyników uzyskanych w badaniach obrazowych (rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej) klatki piersiowej, brzucha i miednicy, ocenianych przez badacza.</p>	

W momencie pierwszej [finalnej] analizy danych (11 sierpnia 2021 r.) mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca (95% CI: 14,8; 17,7) w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS i 15,9 miesiąca (95% CI: 14,9; 16,9) w grupie chorych którym podawano GEM+CIS+placebo [1]; w tym czasie 198 pacjentów (58,1%) w grupie durwalumabu+GEM+CIS i 226 pacjentów (65,7%) w grupie GEM+CIS+placebo zmarło [1].

Kolejną (drugą, zaktualizowaną) analizę danych z zakresu przeżycia całkowitego przeprowadzono 25 lutego 2022 roku (dojrzałość danych: 76,9%); w tym czasie mediana okresu obserwacji wynosiła

23,4 (95% CI: 20,6; 25,2) miesiąca w grupie leczonej durwalumabem i 22,4 (95% CI: 21,4; 23,8) miesiąca w grupie kontrolnej [7].

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [1] (wraz z Suplementami), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [2]-[17] i rejestrów badań klinicznych [18]-[19].

Głównym powodem przerwania leczenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej była progresja choroby [1].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.12.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ W PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ GEMCYTABINA + CISPLATYNA+PLACEBO, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

W momencie pierwotnej [finalnej] analizy danych mediana liczby przyjętych cykli gemcytabiny wynosiła 8,0 (zakres: 0-8) w grupie leczonej durwalumabem i 8,0 (zakres: 1-8) w grupie stosującej placebo. Podobnie, mediana liczby przyjętych cykli cisplatyny wynosiła odpowiednio 8,0 (0-8) i 7,5 (1-8) w grupie leczonej durwalumabem i placebo, a mediana liczby przyjętych cykli durwalumabu i placebo odpowiednio 10,0 (1-29) i 8,0 (1-26) [1].

Przeżycie całkowite – główny punkt końcowy

W momencie pierwotnej analizy danych (11 sierpnia 2021 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca (95% CI: 14,8; 17,7) w grupie durwalumabu+GEM+CIS i 15,9 miesiąca (95% CI: 14,9; 16,9) w grupie chorych którym podawano GEM+CIS+placebo [1]; w tym czasie 198 pacjentów (58,1%) w grupie durwalumabu i 226 pacjentów (65,7%) w grupie GEM+CIS+placebo zmarło [1].

Kolejną analizę danych z zakresu przeżycia całkowitego przeprowadzono w dniu 25 lutego 2022 roku (dojrzałość danych: 76,9%) [7], [8].

Tabela 6. Mediana czasu obserwacji oraz odsetek zgonów w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatina + placebo – w zależności od daty odcięcia zbierania danych [1], [7], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Durwalumab + gemcytabina + cisplatina	Grupa kontrolna Gemcytabina + cisplatina + placebo
Pierwotna analiza danych (11 sierpnia 2021 r.)		
Mediana czasu obserwacji [95% CI], (miesiąc)*	16,8 [14,8; 17,7]	15,9 [14,9; 16,9]
Odsetek zgonów, n (%)*	198 (58,1%)	226 (65,7%)
Kolejna analiza danych (25 lutego 2022 r.)		
Mediana czasu obserwacji [95% CI], (miesiąc)*	23,4 [20,6; 25,2]	22,4 [21,4; 23,8]

*wartości podane w referencji.

Tabela 7. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatina+placebo [1], [7], [8].

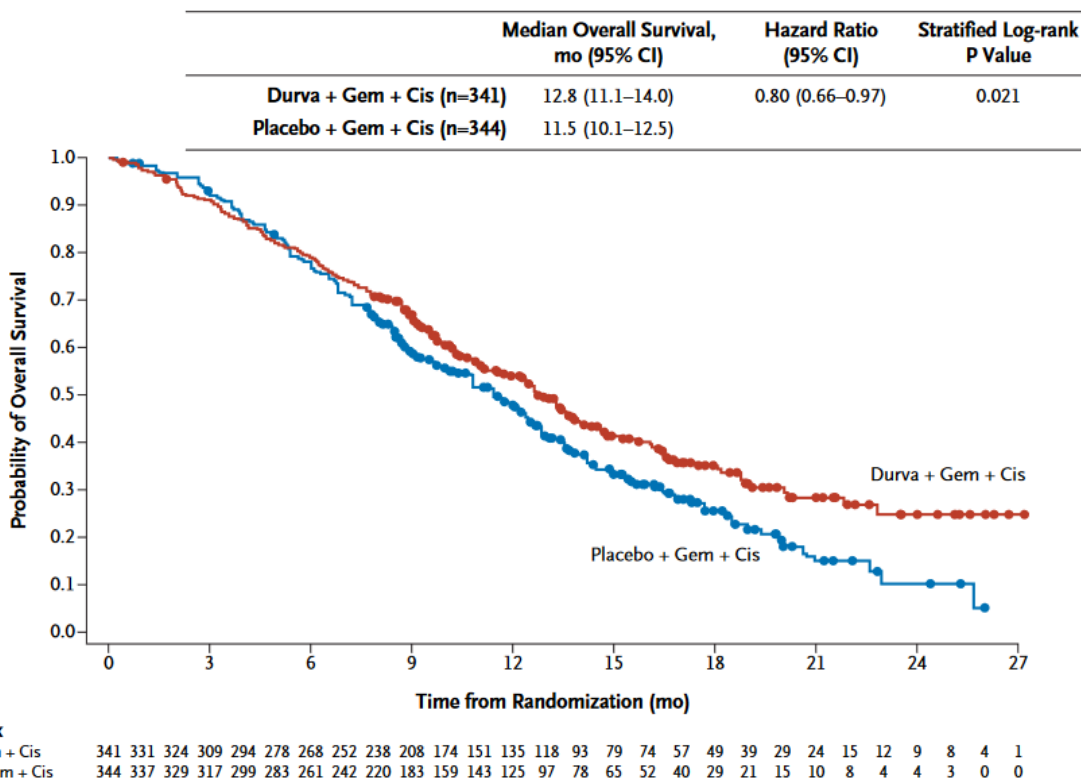
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab + gemcytabina + cisplatina, N=341	Grupa kontrolna – gemcytabina + cisplatina + placebo, N=344	HR [95% CI]* / RB [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]^
Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)	11.08.2021 [1], [2]	12,8 [11,1; 14,0]	11,5 [10,1; 12,5]	HR=0,80 [0,66; 0,97]	=0,021*	-
Przeżycie całkowite do 6 miesiąca terapii		-	-	HR=0,91 [0,66; 1,26]	>0,05*	-
Przeżycie całkowite powyżej 6 miesiąca terapii		-	-	HR=0,74 [0,58; 0,94]	<0,05*	-
Wskaźniki przeżycia całkowitego (żyjący pacjenci) w 12 miesiącu % [95% CI], n		54,1% [48,4; 59,4], n=184^	48,0% [42,4; 53,4], n=165^	RB=1,12 [0,97; 1,30]	>0,05	-
Wskaźniki przeżycia całkowitego (żyjący pacjenci) w 18 miesiącu, % [95% CI], n		35,1% [29,1; 41,2], n=120^	25,6% [19,9; 31,7], n=88^	RB=1,38 [1,09; 1,73]	<0,05	NNT=11 [7; 37]
Wskaźniki przeżycia całkowitego (żyjący pacjenci) w 24		24,9% [17,9; 32,5], n=85^	10,4% [4,9; 18,8], n=36^	RB=2,38 [1,67; 3,42]	<0,05	NNT=7 [5; 12]

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatyna, N=341	Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatyna +placebo, N=344	HR [95% CI]* / RB [95% CI]^	Wartość P	NNT [95% CI]^
miesiącu, % [95% CI], n						
Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)	25.02.2022 [7], [8]	12,9 [11,6; 14,1]	11,3 [10,1; 12,5]	HR=0,76 [0,64; 0,95]	<0,05*	-
Wskaźniki przeżycia całkowitego (żyjący pacjenci) w 12 miesiącu %, n		54,3%, n=185^	47,1%, n=162^	RB=1,15 [0,99; 1,34]	>0,05	-
Wskaźniki przeżycia całkowitego (żyjący pacjenci) w 18 miesiącu, %, n		34,8%, n=119^	24,1%, n=83^	RB=1,45 [1,14; 1,83]	<0,05	NNT=10 [6; 26]
Wskaźniki przeżycia całkowitego (żyjący pacjenci) w 24 miesiącu, %, n		23,6%, n=80^	11,5%, n=40^	RB=2,02 [1,43; 2,86]	<0,05	NNT=9 [6; 17]

*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy.

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

Odnotowano brak różnic w zakresie odsetka pacjentów pozostających przy życiu w 12 miesiącu terapii (w czasie zarówno pierwotnej jak i drugiej analizy danych) pomiędzy grupami, natomiast istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie odsetka pacjentów pozostających przy życiu w wyniku terapii durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wykazano w 18 (NNT=11 w czasie pierwotnej analizy danych i NNT=10 w czasie drugiej analizy danych) i 24 miesiącu terapii (NNT=7 w czasie pierwotnej analizy danych i NNT=9 w czasie drugiej analizy danych).



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

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

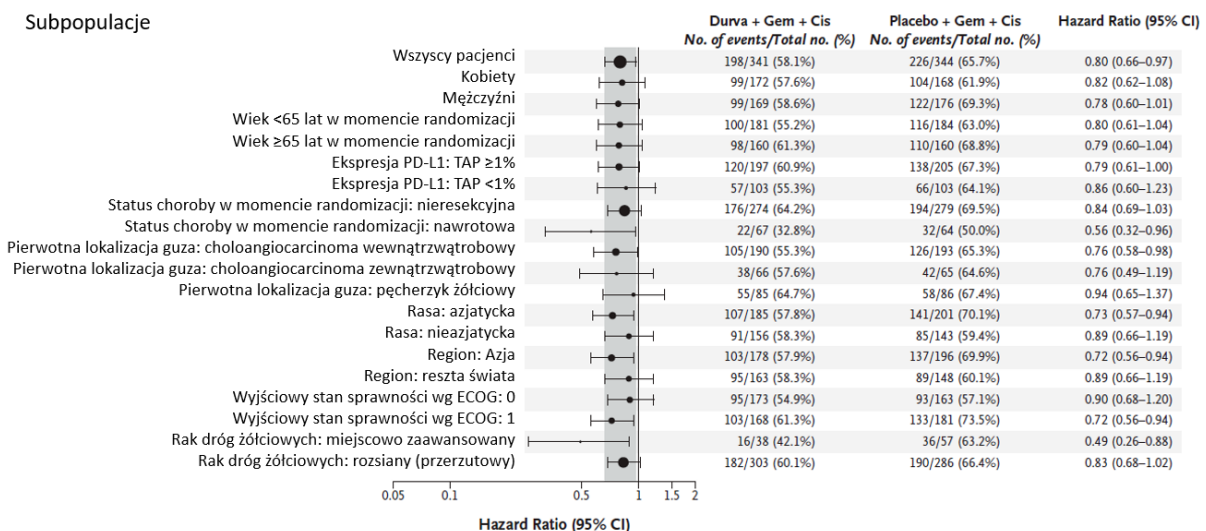
Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Charakterystyka wyjściowa pacjentów była dobrze zbalansowana pomiędzy regionami (Azja vs reszta świata), z wyjątkiem niewielkich różnic w zakresie ważnych, wcześniej zdefiniowanych czynników prognostycznych, w tym wyjściowego statusu choroby: pacjenci z rakiem nawrotowym (Azja 23%; reszta świata: 14,5%), stanu sprawności wg ECOG wynoszącym 1 (Azja: 59,1%; reszta świata: 41,2%), i obecności przerzutów (Azja: 89,3%; reszta świata 82%). W ramieniu stosującym placebo+ GEM+CIS więcej pacjentów w Azji otrzymało kolejne terapie przeciwnowotworowe niż pacjentów w grupie z reszty świata. Mediana czasu obserwacji u ocenianych pacjentów była o około 2 miesiące dłuższa w przypadku osób z Azji w porównaniu z pacjentami z reszty świata [12].

Tabela 8. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejne terapie nowotworowe oraz mediana czasu obserwacji w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatiną + placebo – analiza danych w zależności od regionu świata [12].

Punkt końcowy	Grupa badana Durwalumab + gemcytabina + cisplatiną		Grupa kontrolna Gemcytabina + cisplatiną + placebo	
	Pacjenci z Azji	Pacjenci z reszty świata	Pacjenci z Azji	Pacjenci z reszty świata
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejne terapie przeciwnowotworowe (%)*	-	-	53,6%	43,9%
Mediana czasu obserwacji (miesiąc)*	14,8	13,0	13,8	12,1

*wartości podane w referencji.



Rysunek 2. Wykresy drzewkowe (forest-plots) przedstawiające wyniki dla przeżycia całkowitego w różnych subpopulacjach pacjentów z rakiem dróg żółciowych, leczonych durwalumabem i placebo, dodanymi do gemcytabiny i cisplatiną, wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby – pierwotna analiza danych. ECOG – (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) - skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową, PD-L1 - ligand programowanej śmierci komórki typu 1; TAP – TAP – (ang. *tumor area positivity*) dodatni obszar guza (odsetek komórek nowotworowych i / lub odpornościowych z barwieniem PD-L1 o dowolnej intensywności); Durva – durwalumab, Cis – cisplatiną; Gem – gemcytabina [1], [3], [4], [5], [12].

Wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo podczas pierwszej tj. pierwotnej analizy danych, w następujących subpopulacjach pacjentów:

- z chorobą nawrotową w momencie randomizacji;
- z rakiem wewnątrzwartrobowych dróg żółciowych;

- rasy azjatyckiej;
- osób z rejonu Azji;
- pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 1;
- z miejscowo zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.

W pozostałych subpopulacjach tj.:

- kobiet;
- mężczyzn;
- osób w wieku <65 lat w momencie randomizacji;
- osób w wieku ≥ 65 lat w momencie randomizacji;
- ekspresją PD-L1 wyrażoną jako dodatni obszar guza wynoszący $\geq 1\%$;
- ekspresją PD-L1 wyrażoną jako dodatni obszar guza wynoszący $< 1\%$;
- chorobą nieresekcyjną w momencie randomizacji;
- z rakiem zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych;
- z rakiem pęcherzyka żółciowego;
- rasy niezajatyckiej;
- osób z rejonu poza azjatyckiego;
- pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0;
- osób z rakiem rozsianym;

nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną, niemniej jednak we wszystkich tych podgrupach widoczny był wyraźny trend na korzyść terapii durwalumabem. Brak różnic w ww. podgrupach mógł wynikać z ich niskiej liczebności czy też różnic pod względem pozostałych cech demograficznych lub klinicznych.

W abstrakcie [3] przedstawiono dodatkowo analizę przeżycia całkowitego w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na lokalizację guza pierwotnego oraz region świata. Liczbowo lepsze wyniki na korzyść durwalumabu wykazano w subpopulacji pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego z Europy+Ameryki Północnej niż z Azji.

Tabela 9. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności od lokalizacji pierwotnego guza i regionu świata – pierwotna analiza danych [3].

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina + cisplatyna	Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatyna+placebo	HR [95% CI]*	Wartość p*
Pacjenci z rakiem pęcherzyka żółciowego					
Region Azji	11.08.2021	-	-	0,82 [0,48; 1,40]	>0,05
Europa+Ameryka Północna		-	-	0,78 [0,44; 1,37]	>0,05

*wartości podane w referencji.

W referencji [13] dokonano analizy przeżycia całkowitego w zależności od mutacji, wykrytych w czasie analizy biomarkerów na fragmentach tkanki guza utrwalonych w formalinie. Ogółem tego typu analiza była możliwa do przeprowadzenia u 441/685 pacjentów (64%) zrandomizowanych w badaniu. Do najczęściej wykrywanych należały mutacje TP53, CDKN2A/ CDKN2B/MTAP na chromosomie 9p21, KRAS i ARID1A. Częstość występowania mutacji różniła się w zależności od podtypu raka, zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z zakresu przeżycia całkowitego dla subpopulacji pacjentów z poszczególnymi mutacjami (występującymi z częstością >3%) i z genami typu dzikiego (niezmutowanymi). Chociaż częstość występowania wielu mutacji jest niska, wykazano korzyści kliniczne z zastosowania durwalumabu+GEM+CIS we wszystkich subpopulacjach, za wyjątkiem subpopulacji z mutacjami ERBB2.

Tabela 10. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności statusu mutacji oraz analiza częstości występowania poszczególnych mutacji w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na lokalizację guza pierwotnego czy region geograficzny [13].

Gen	Częstość występowania u pacjentów poddanych analizie, N=441, n (%)	Częstość występowania w podgrupach, %			Region geograficzny		Przeżycie całkowite (grupa badana vs grupa kontrolna)* HR [95% CI]	
		ICC, N=227	ECC, N=101	GBC, N=113	Azja, N=260	Reszta świata, N=181	Typu dzikiego	Zmutowany
ISD1	39 (9%)	17	1	0	4	15	0,77 [0,61; 0,96]	0,76 [0,31; 1,84]
Amplifikacja ERBB2	35 (8%)	4	3	20	9	6	0,72 [0,57; 0,90]	1,71 [0,82; 3,56]
BRCA1/BRCA2	19 (4%)	3	8	4	5	4	0,76 [0,61; 0,95]	0,43 [0,12; 1,53]
BRAF	16 (4%)	3	8	2	4	3	0,76 [0,61; 0,95]	0,62 [0,21; 1,79]
Rearanżacja FGFR2	15 (3%)	6	2	0	3	4	0,76 [0,61; 0,95]	0,55 [0,12; 2,60]

ICC – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych, ECC – rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, GBC – rak pęcherzyka żółciowego. *durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs placebo+ gemcytabina+cisplatyna.

W abstraktach [14] i [15] analizowano przeżycie całkowite w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Wykazano, że w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS mediana przeżycia całkowitego była dłuższa u pacjentów ze zdarzeniem o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia.

Tabela 11. Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną – analiza danych w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym [14], [15].

Punkt końcowy	Pajcenci, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych o położu immunologicznym	Pajcenci, którzy nie doświadczyli zdarzeń niepożądanych o położu immunologicznym
Mediana przeżycia całkowitego [95% CI], (miesiąc)*	17,3 [12,4; niemożliwe do oszacowania]	12,6 [10,5; 13,6]
HR [95% CI]	-	0,62 [0,38; 0,97]

*wartości podane w referencji.

Tabela 12. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy choroby – druga analiza danych [7], [8].

Subpopulacja	Data odciążenia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatyna	Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatyna+placebo	HR [95% CI]*	Wartość p
Pacjenci z chorobą neresekcyjną	25.02.2022 [7], [8]	-	-	0,79 [0,65; 0,95]	<0,05
Pacjenci z chorobą nawrotową		-	-	0,76 [0,49; 1,20]	>0,05
Pacjenci z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych		-	-	0,78 [0,62; 0,99]	<0,05
Pacjenci z rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych		-	-	0,61 [0,41; 0,91]	<0,05
Pacjenci z rakiem pęcherzyka żółciowego		-	-	0,90 [0,64; 1,25]	>0,05
Pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥1% TAP		-	-	0,75 [0,60; 0,93]	<0,05
Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1% TAP		-	-	0,79 [0,58; 1,09]	>0,05

*wartości podane w referencji. TAP – (ang. *tumor area positivity*) dodatni obszar guza (odsetek komórek nowotworowych i / lub odpornościowych z barwieniem PD-L1 o dowolnej intensywności)

Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego w ww. subpopulacjach były ogólnie zbliżone do rezultatów uzyskanych w czasie analizy pierwotnej, niemniej jednak w przypadku kilku subpopulacji różnice między grupą leczoną durwalumabem a GEM+CIS osiągnęły poziom istotności statystycznej.

Wykazano istotne statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo podczas drugiej analizy danych (tj. 25.02.2022 roku), w następujących subpopulacjach pacjentów:

- z chorobą neresekcyjną w momencie randomizacji;
- z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych;
- z rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych;
- z ekspresją PD-L1 wyrażoną jako dodatni obszar guza wynoszący $\geq 1\%$;

W pozostałych subpopulacjach tj.:

- z ekspresją PD-L1 wyrażoną jako dodatni obszar guza wynoszący $< 1\%$;
- z chorobą nawrotową w momencie randomizacji;
- z rakiem pęcherzyka żółciowego;

nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną, niemniej jednak we wszystkich tych podgrupach widoczny był wyraźny trend na korzyść terapii durwalumabem.

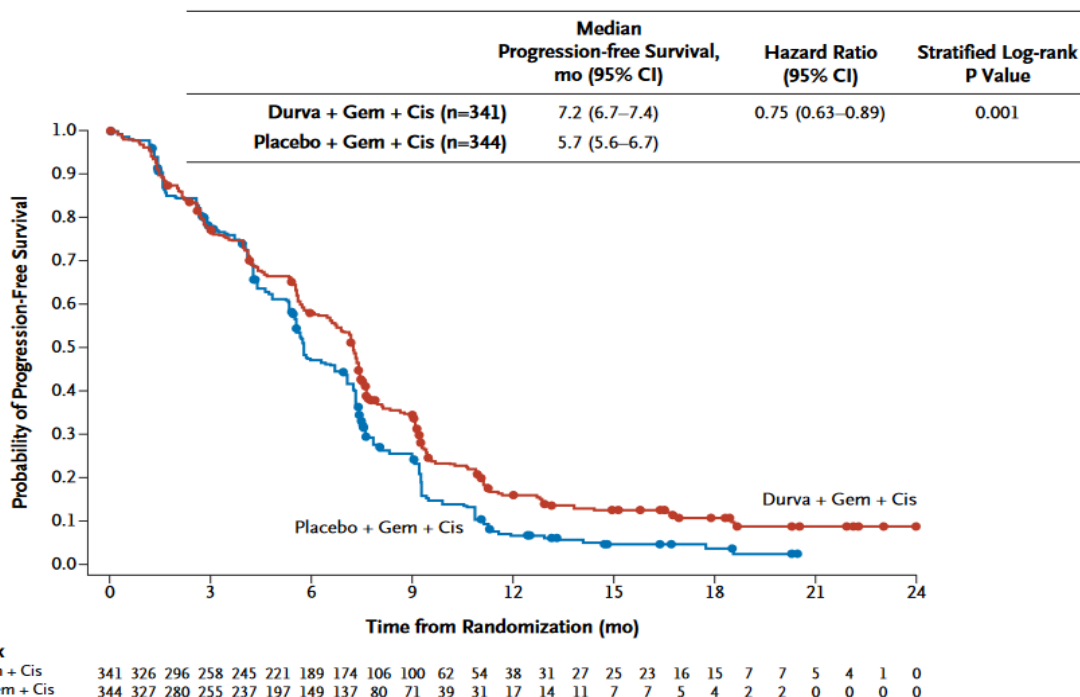
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo [1], [2].

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatyna, N=341	Grupa kontrolna –gemcytabina +cisplatyna +placebo, N=344	HR [95% CI]*	Wartość p*
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [95% CI]	11.08.2021	7,2 [6,7; 7,4]	5,7 [5,6; 6,7]	0,75 [0,63; 0,89]	=0,001

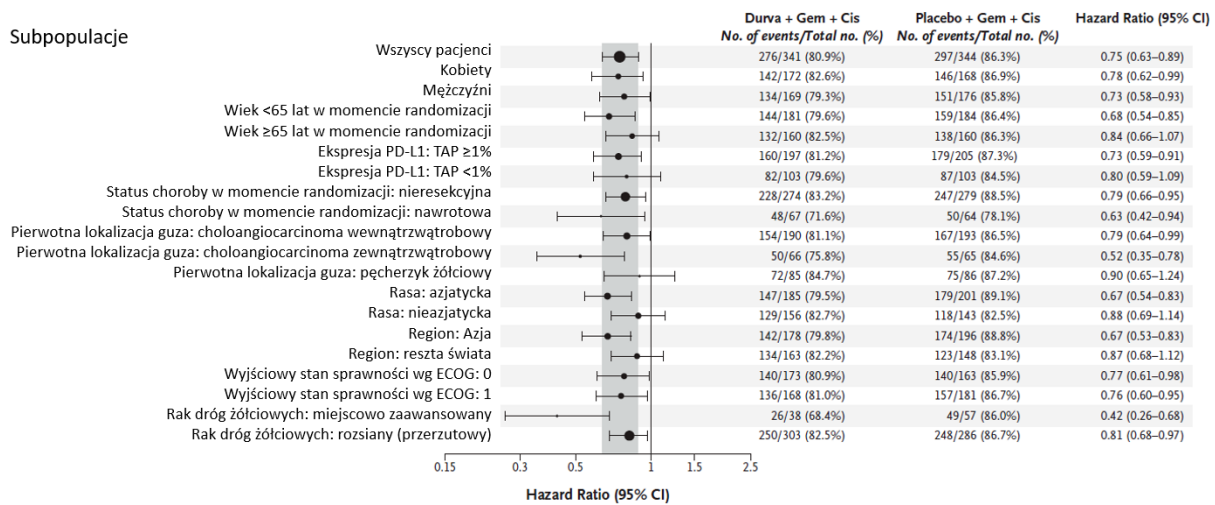
*wartości podane w referencji.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 6,7; 7,4) w grupie durwalumabu i 5,7 miesiąca (95% CI: 5,6; 6,7) w grupie otrzymującej GEM+CIS+placebo.



Rysunek 3. Przężycie wolne od progresji choroby dla porównania durwalumab+gemcytabina+cisplatylna vs placebo+gemcytabina+cisplatylna, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych; analiza wyników badania TOPAZ-1, w momencie odcięcia zbierania danych 11 sierpnia 2021 roku [1].

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



Rysunek 4. Wykresy drzewkowe (forest-plots) przedstawiające wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w różnych subpopulacjach pacjentów z rakiem dróg żółciowych, leczonych durwalumabem i placebo, dodanymi do gemcytabiny i cisplatiną, wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby. ECOG – (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) - skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową, PD-L1 - ligand programowanej śmierci komórki typu 1; TAP – TAP – (ang. *tumor area positivity*) dodatni obszar guza (odsetek komórek nowotworowych i / lub odpornościowych z barwieniem PD-L1 o dowolnej intensywności); Durva – durwalumab, Cis – cisplatiną; Gem – gemcytabina [1], [3], [4], [5].

Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo podczas pierwszej tj. pierwotnej analizy danych, w następujących subpopulacjach pacjentów:

- kobiet;
- mężczyzn;
- osób w wieku <65 lat w momencie randomizacji;
- ekspresją PD-L1 wyrażoną jako dodatni obszar guza wynoszący $\geq 1\%$;
- z chorobą nawrotową w momencie randomizacji;
- chorobą nieresekcyjną w momencie randomizacji;
- z rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych;
- z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych;
- rasy azjatyckiej;
- osób z rejonu Azji;
- pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 1;
- pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0;
- z miejscowo zaawansowanym rakiem dróg żółciowych;
- osób z rakiem rozsiałym.

W pozostałych subpopulacjach tj.:

- osób w wieku ≥ 65 lat w momencie randomizacji;
- ekspresją PD-L1 wyrażoną jako dodatni obszar guza wynoszący $< 1\%$;
- z rakiem pęcherzyka żółciowego;
- rasy niezajatyckiej;
- osób z rejonu poza azjatyckiego;

nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną, niemniej jednak **we wszystkich tych podgrupach widoczny był wyraźny trend na korzyść terapii durwalumabem**. Brak różnic w ww. podgrupach mógł wynikać z ich niskiej liczebności czy też z różnic pod względem pozostałych cech demograficznych lub klinicznych.

Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, potwierdzonej przez badacza. Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby [1].

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatyna, N=341	Grupa kontrolna –gemcytabina +cisplatyna +placebo, N=343\$	OR*/RB^ [95% CI]	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)	91 (26,7%)	64 (18,7%)	RB=1,43 [1,08; 1,90] OR=1,60 [1,11; 2,31]	<0,05	NNT= 13 [8; 57]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	7 (2,1%)	2 (0,6%)	RB=3,52 [0,84; 14,84]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	84 (24,6%)	62 (18,1%)	RB=1,36 [1,02; 1,83]	<0,05	NNT=16 [8; 242]
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie przez ≥ 3 miesiące, n (%)	303^ (88,9%)	305^ (89,0%)	RB=1,00 [0,95; 1,05]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie przez ≥ 6 miesięcy, n (%)	202^ (59,3%)	186^ (54,2%)	RB=1,09 [0,96; 1,25]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie przez ≥ 9 miesięcy, n (%)	111^ (32,6%)	87^ (25,3%)	RB=1,28 [1,01; 1,63]	<0,05	NNT=14 [8; 260]
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie przez ≥ 12 miesięcy, n (%)	89^ (26,1%)	51^ (15,0%)	RB=1,75 [1,29; 2,39]	<0,05	NNT=9 [6; 20]

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatylna, N=341	Grupa kontrolna –gemcytabina +cisplatylna +placebo, N=343	OR*/RB^ [95% CI]	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Kontrola choroby, n (%)	291/341 (85,3%)	284/344 (82,6%)	RB=1,03 [0,97; 1,10]	>0,05	-

*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy. §jeden pacjent nie miał mierzalnej choroby w momencie rozpoczęcia badania.

Wykazano że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie [NNT=13];
- częściowej odpowiedzi na leczenie [NNT=16];
- odpowiedzi na leczenie trwającej przez ≥ 9 miesięcy [NNT=14];
- odpowiedzi na leczenie trwającej przez ≥ 12 miesięcy [NNT=9],

w czasie pierwotnej analizy danych.

Wykazano natomiast brak istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby czy odpowiedzi na leczenie trwającej przez ≥ 3 czy ≥ 6 miesięcy, niemniej jednak był widoczny trend na korzyść durwalumabu.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – punkty końcowe ciągłe [1].

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatylna	Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatylna+placebo	HR [95% CI]	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [IQR] (miesiące)	6,4 [4,6 – 17,2] N=91	6,2 [3,8 – 9,0] N=64	-	-
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [IQR] (miesiące)	1,6 [1,3 – 3,0] N=91	2,7 [1,4 – 4,1] N=64	-	-

IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupie leczonej durwalumabem i placebo, natomiast w grupie leczonej durwalumabem odnotowano wyraźne, niemal dwukrotne skrócenie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

W abstrakcie [3] przedstawiono dodatkowo analizę odpowiedzi w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na lokalizację guza pierwotnego.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności od lokalizacji pierwotnego guza [3].

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatyna	Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatyna +placebo	RB [95% CI]^/OR [95% CI]*	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Pacjenci z rakiem pęcherzyka żółciowego					
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n/N (%)	25^/85 (29,4%)	24^/86 (27,9%)	OR=1,08 [0,55; 2,09] RB=1,05 [0,66; 1,69]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥9 miesięcy, n (%)	28^/85 (33,2%)	24^/86 (27,5%)	RB=1,18 [0,75; 1,86]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥12 miesięcy, n (%)	23^/85 (27,6%)	14^/86 (16,5%)	RB=1,66 [0,93; 3,00]	>0,05	-
Pacjenci z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych					
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n/N (%)	47^/190 (24,7%)	30^/193 (15,5%)	OR=1,79 [1,07; 2,97] RB=1,59 [1,06; 2,40]	<0,05	NNT=11 [6; 86]
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥9 miesięcy, n (%)	54^/190 (28,3%)	46^/193 (24,0%)	RB=1,19 [0,85; 1,67]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥12 miesięcy, n (%)	36^/190 (18,9%)	23^/193 (12,0%)	RB=1,59 [0,99; 2,57]	>0,05	-
Pacjenci z rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych					
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n/N (%)	19^/66 (28,8%)	10^/65 (15,6%)	OR=2,18 [0,92; 5,16] RB=1,87 [0,96; 3,70]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥9 miesięcy, n (%)	29^/66 (43,3%)	15^/65 (23,3%)	RB=1,90 [1,15; 3,23]	<0,05	NNT=5 [3; 22]
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥12 miesięcy, n (%)	29^/66 (43,3%)	15^/65 (23,3%)	RB=1,90 [1,15; 3,23]	<0,05	NNT=5 [3; 22]

*wartość podana w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wykazano że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z istotne statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych (NNT=11);
- kontroli choroby przez co najmniej 9 i 12 miesięcy w subpopulacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (NNT=5 i NNT=5);

w czasie pierwotnej analizy danych.

W przypadku pozostałych subpopulacji i punktów końcowych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem durwalumabu+GEM+CIS a GEM+CIS+placebo, **niemniej jednak był widoczny trend na korzyść grupy leczonej durwalumabem.**

Tabela 17. Mediana czasu trwania kontroli choroby w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatyna + placebo – analiza danych w subpopulacjach pacjentów ze względu na status choroby w momencie randomizacji [4], [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Durwalumab + gemcytabina + cisplatyna	Grupa kontrolna Gemcytabina + cisplatyna + placebo
Mediana czasu trwania kontroli choroby – rak nieoperacyjny (miesiąc)*	6,0	5,1
Mediana czasu trwania kontroli choroby – rak nawrotowy (miesiąc)*	9,7	7,9

*wartości podane w referencji.

W abstraktach [4] i [5] przedstawiono dodatkowo analizę odpowiedzi na leczenie w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status choroby w momencie randomizacji (nieoperacyjna vs nawrotowa).

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności od wyjściowego statusu choroby [4], [5].

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatyna	Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatyna +placebo	RB [95% CI]^ /OR [95% CI]*	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym					
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n/N (%)	bd/274	bd/279	OR=1,61 [1,06; 2,45]	<0,05	NC
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥9 miesięcy, n (%)	59^/274 (21,5%)	57^/279 (20,3%)	RB=1,05 [0,76; 1,46]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥12 miesięcy, n (%)	46^/274 (16,7%)	30^/279 (10,7%)	RB=1,56 [1,02; 2,39]	<0,05	NNT=17 [9; 339]
Pacjenci z rakiem nawrotowym					
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n/N (%)	bd/67	bd/64	OR=1,52 [0,73; 3,18]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥9 miesięcy, n (%)	39^/67 (58,8%)	24^/64 (38,1%)	RB=1,55 [1,08; 2,29]	<0,05	NNT=5 [3; 29]
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby przez ≥12 miesięcy, n (%)	32^/67 (48,1%)	16^/64 (25,4%)	RB=1,91 [1,19; 3,16]	<0,05	NNT=5 [3; 16]

*wartość podana w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy; bd – brak danych, NC – niemożliwe do oszacowania z uwagi na brak danych na temat liczby pacjentów z punktem końcowym.

Wykazano że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z rakiem nieoperacyjnym;
- kontroli choroby przez co najmniej 12 miesięcy w subpopulacji pacjentów z rakiem nieoperacyjnym (NNT=17);
- kontroli choroby przez co najmniej 9 i 12 miesięcy w subpopulacji pacjentów z rakiem nawrotowym (NNT=5 i NNH=5);

w czasie pierwotnej analizy danych.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p > 0,05$) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby przez co najmniej 9 miesięcy w subpopulacji chorych z rakiem nieoperacyjnym i szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z rakiem nawrotowym; niemniej jednak widoczny był trend na korzyść durwalumabu.

Jakość życia

Jakość życia w badaniu TOPAZ-1 oceniano w kwestionariuszu *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), oraz 21-elementowej sekcji kwestionariusza dedykowanej schorzeniom dróg żółciowych - EORTC QLQ-BIL21. Oceniano także czas do istotnego pogorszenia stanu pacjenta [11].

Wskaźniki wypełnienia kwestionariuszy w przypadku wyników raportowanych przez pacjentów (PRO_ były wysokie na początku badania ($>81\%$) i pozostały wysokie (większość $>70\%$ w ciągu 28 cykli) dla obu leczonych grup. Wyjściowe wyniki były porównywalne między grupami terapeutycznymi.

Tabela 19. Czas do pogorszenia stanu chorego w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - HR [95% CI] dla porównania mediany czasu do pogorszenia stanu chorego w grupie badanej vs w grupie kontrolnej; wynik HR < 1 wskazuje na korzyść ze stosowania durwalumabu [11].

Wpływ na funkcjonowanie pacjenta w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30:	Fizyczne	Pełnienie ról	Poznawcze	Emocjonalne	Socjalne
HR [95% CI], wartość p	1,05 [0,83; 1,35], p=0,678	1,08 [0,85; 1,36], p=0,558	1,09 [0,86; 1,39], p=0,487	0,98 [0,75; 1,30], p=0,914	0,98 [0,77; 1,25], p=0,865
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 – skala dotycząca objawów	Zmęczenie	Ból	Nudności/ wymioty	-	-
HR [95% CI], wartość p	0,98 [0,78; 1,20], p=0,759	0,98 [0,77; 1,25], p=0,848	0,95 [0,74; 1,21], p=0,645	-	-

Wpływ na funkcjonowanie pacjenta w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30:	Fizyczne	Pełnienie ról	Poznawcze	Emocjonalne	Socjalne
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 – skala dotycząca pojedynczych objawów	Duszność	Bezsenna	Utrata apetytu	Zaparcia	Biegunka
HR [95% CI], wartość p	0,93 [0,71; 1,22]; p=0,606	0,87 [0,67; 1,14]; p=0,307	1,24 [0,96; 1,60], p=0,097	1,09 [0,86; 1,39], p=0,476	0,86 [0,63; 1,16]; p=0,315
Kwestionariusz EORTC QLQ-BIL21 – skala dotycząca objawów	Odyżywanie	Żółtaczka	Ból	Lęk	Męczliwość
HR [95% CI], wartość p	1,09 [0,84; 1,42], p=0,512	1,00 [0,76; 1,32], p=0,966	0,93 [0,70; 1,25], p=0,637	0,99 [0,74; 1,32], p=0,941	1,04 [0,82; 1,31], p=0,767
Kwestionariusz EORTC QLQ-BIL21 – skala dotycząca pojedynczych objawów	Ból brzucha	Świąd	Żółtaczka	Obniżenie masy ciała	-
HR [95% CI], wartość p	0,92 [0,69; 1,23], p=0,575	1,00 [0,75; 1,33], p=0,991	0,88 [0,62; 1,25], p=0,474	1,11 [0,82; 1,50], p=0,522	-

EORTC QLQ-C30 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire*; EORTC QLQ-BIL21 - 21-elementowa sekcja kwestionariusza EORTC QLQ dedykowana schorzeniom dróg żółciowych.

Terapia durwalumabem+GEM+CIS była dobrze tolerowana przez pacjentów, bez istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w czasie do pogorszenia stanu pacjenta w porównaniu z GEM+CIS+placebo, dla zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w skali EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BIL21 (HR= 0,87; 95% CI: 0,69; 1,12; $p=0,279$) [11].

Analiza charakterystyki pacjentów z długim przeżyciem

W abstrakcie [16] dokonano przeglądu charakterystyki pacjentów ze szczególnie długim przeżyciem całkowitym (tj. ≥ 18 miesięcy) w badaniu TOPAZ-1, z uwzględnieniem danych zebranych w czasie drugiej analizy tj. 25 lutego 2022 roku.

W grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS było więcej pacjentów ze szczególnie długim przeżyciem, w porównaniu z grupą leczoną GEM+CIS+placebo. Charakterystyka pacjentów z długim przeżyciem była porównywalna z ogólną populacją pacjentów uczestniczących w badaniu TOPAZ-1, pod względem wieku, płci, regionu pochodzenia, lokalizacji guza pierwotnego, statusu choroby (przerzutowa vs miejscowo zaawansowana) i ekspresji PD-L1, za wyjątkiem raka nawrotowego, który był częściej notowany w subpopulacji pacjentów z długim przeżyciem, w porównaniu do populacji ogólnej. Mediana ekspozycji na zastosowane leczenie w subpopulacji pacjentów z długim przeżyciem wynosiła 11,3 miesiąca w przypadku durwalumabu+GEM+CIS, 9,7 miesiąca w przypadku GEM+CIS+placebo i 5,5 miesiąca dla grupy badanej i kontrolnej dla gemcytabiny+cisplatyny, natomiast w populacji ogólnej

mediana ekspozycji wynosiła 7,3 miesiąca w przypadku stosowania durwalumabu+GEM+CIS, 5,8 miesiąca dla GEM+CIS+placebo i 5,1 miesiąca dla gemcytabiny+cisplatyny. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie był wyższy w subpopulacji pacjentów z długim przeżyciem leczonych durwalumabem+GEM+CIS niż GEM+CIS+placebo (44,3% vs 33,8%) i jednocześnie większy w przypadku grupy badanej i kontrolnej w porównaniu z wynikami w ogólnej populacji pacjentów (26,7% vs 18,7%). Większy odsetek pacjentów w grupie stosującej placebo niż durwalumab otrzymał późniejszą terapię przeciwnowotworową, w tym immunoterapię.

Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo, z długim przeżyciem całkowitym, w porównaniu z ogólną populacją pacjentów uczestniczących w badaniu TOPAZ-1 [16].

Parametr, n (%)	Subpopulacja pacjentów z długim przeżyciem		Populacja ogólna (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	
	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatina, N=88	Grupa kontrolna – pgemcytabina +cisplatina+placebo, N=65	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatina, N=341	Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatina +placebo, N=344
Stan sprawności 0 wg ECOG	49 (55,7%)	40 (61,5%)	173 (50,7%)	163 (47,4%)
Lokalizacja guza pierwotnego				
Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych	51 (58,0%)	35 (53,8%)	190 (55,7%)	193 (56,1%)
Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	20 (22,7%)	13 (20,0%)	66 (19,4%)	65 (18,9%)
Rak pęcherzyka żółciowego	17 (19,3 %)	17 (26,2%)	85 (24,9%)	86 (25,0%)
Wyjściowy status choroby				
Rak nawrotowy	33 (37,5%)	24 (36,9%)	67 (19,6%)	64 (18,6%)
Wyjściowa klasyfikacja choroby				
Rak z przerzutami	75 (85,2%)	54 (83,1%)	303 (88,9%)	286 (83,1%)
Ekspresja PD-L1				
Wysoka ekspresja PD-L1 (TAP≥1%)	56 (63,6%)	39 (60,0%)	197 (57,8%)	205 (59,6%)
Kolejna terapia przeciwnowotworowa				
Jakakolwiek	51 (58,0%)	53 (81,5%)	173 (50,7%)	185 (53,8%)
Immunoterapia	3 (3,4%)	12 (18,5%)	9 (2,6%)	24 (7,0%)

Analiza wpływu jednoczesnego stosowania antybiotyków na wskaźniki przeżycia

W abstrakcie [17] dokonano analizy wskaźników przeżycia w subpopulacjach pacjentów z badania TOPAZ-1 wyodrębnionych ze względu na jednoczesne stosowanie lub nie antybiotyków (podczas pierwotnej analizy danych). Odsetek pacjentów stosujących antybiotyki podczas badania był porównywalny w obu grupach i wynosił w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS 49,0% (167/341) a w grupie w której podawano GEM+CIS+placebo 48,5% (167/344).

Tabela 21. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od jednoczesnego stosowania antybiotyków, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – pierwotna analiza danych [17].

Jednoczesne stosowanie antybiotyków	Grupa badana – durwalumab +gemcytabina +cisplatylna, N=341		Grupa kontrolna – gemcytabina +cisplatylna+placebo, N=344	
	TAK, N=167	NIE, N=174	TAK, N=167	NIE, N=177
Mediana przeżycia całkowitego, [95% CI] (miesiące)	12,6 [9,7; 14,8]	13,0 [10,8; 14,7]	10,3 [8,7; 12,5]	12,1 [11,0; 13,8]
Liczba zdarzeń, n (%)	100 (59,9%)	98 (56,3%)	114 (68,3%)	112 (63,3%)
HR [95% CI] (dla porównania grupy badanej z kontrolną)	0,78 [0,59; 1,02]	0,81 [0,62; 1,07]	-	-
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby, [95% CI] (miesiące)	7,3 [6,5; 7,7]	7,2 [5,9; 7,4]	5,7 [5,4; 6,6]	6,1 [5,6; 7,3]
Liczba zdarzeń, n (%)	132 (79,0%)	144 (82,8%)	150 (89,8%)	147 (83,1%)
HR [95% CI] (dla porównania grupy badanej z kontrolną)	0,70 [0,55; 0,89]	0,82 [0,65; 1,03]	-	-

Nie stwierdzono znaczącej różnicy w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali antybiotyki w czasie badania, w porównaniu z tymi, którzy nie otrzymywali antybiotyków, co było zgodne z pierwotną analizą w ogólnej populacji pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki te potwierdzają, że osoby otrzymujące durwalumab mogą być leczone antybiotykami, gdy jest to klinicznie wskazane [17].

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU (W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ) W PORÓWNIANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ GEMCYTABINA + CISPLATYNA+PLACEBO, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RAKIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa obejmowała 680 pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek durwalumabu (N=338) lub placebo (N=342). Mediana (zakres) czasu trwania leczenia w ramach badania wyniosła 7,3 miesiąca (od 0,1 do 24,5) w przypadku durwalumabu i 5,8 miesiąca (od 0,2 do 21,5) w przypadku placebo, podczas pierwotnej analizy danych 11 sierpnia 2021 roku. W grupie leczonej durwalumabem mediana (rozstęp międzykwartylowy; IQR) względnej intensywności dawki durwalumabu, gemcytabiny i cisplatyny wynosiła odpowiednio 100% (93,8-100), 93,8% (82,5-100) i 93,8% (83,3-100). W grupie placebo mediana (IQR) względnej intensywności dawki placebo, gemcytabiny i cisplatyny wynosiła odpowiednio 100% (95,0-100), 93,8% (82,2-100) i 93,8% (81,3-100) [1].

Ogólny profil bezpieczeństwa (pierwotna analiza danych zbieranych do 11 sierpnia 2021 roku)

Tabela 22. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo [1], [2].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatylna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatylna+ placebo, N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	336 (99,4%)	338 (98,8%)	1,01 [0,99; 1,03]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	160 (47,3%)	149 (43,6%)	1,09 [0,92; 1,28]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	256 (75,7%)	266 (77,8%)	0,97 [0,90; 1,06]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	44 (13,0%)	52 (15,2%)	0,86 [0,59; 1,24]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	12 (3,6%)	14 (4,1%)	0,87 [0,41; 1,82]	>0,05	-
Działania niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	314 (29,9%)	308 (90,1%)	1,03 [0,98; 1,08]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	53 (15,7%)	59 (17,3%)	0,91 [0,65; 1,27]	>0,05	-
Działania niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	212 (62,7%)	222 (64,9%)	0,97 [0,86; 1,08]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	30 (8,9%)	39 (11,4%)	0,78 [0,50; 1,22]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu #	2 (0,6%)	1 (0,3%)	2,02 [0,27; 15,41]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. #udar niedokrwienny i niewydolność wątroby w grupie leczonej durwalumabem i zapalenie wielomięśniowe w grupie stosującej placebo.

Ogólny profil bezpieczeństwa durwalumabu i placebo (stosowanych z gemcytabiną i cisplatyną) był porównywalny. Wykazano że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych (w tym niezależnie od stopnia nasilenia, 3-4 stopnia nasilenia, ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu);
- działań niepożądanych (w tym niezależnie od stopnia nasilenia, 3-4 stopnia nasilenia, ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu);

w czasie pierwotnej analizy danych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane (pierwotna analiza danych zbieranych do 11 sierpnia 2021 roku)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi notowanymi w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS były niedokrwistość (48,2%), nudności (40,2%), zaparcia (32,0%) i neutropenia (31,7%) natomiast w grupie, w której podawano placebo najczęściej raportowano: niedokrwistość (44,7%), nudności (34,2%) i obniżenie liczby neurofilów (31,0%) [1].

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenie niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia, występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup [1].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Niedokrwistość	163 (48,2%)	153 (44,7%)	1,08 [0,92; 1,27]	>0,05	-
Nudności	136 (40,2%)	117 (34,2%)	1,18 [0,97; 1,43]	>0,05	-
Zaparcia	108 (32,0%)	99 (28,9%)	1,10 [0,88; 1,39]	>0,05	-
Neutropenia	107 (31,7%)	102 (29,8%)	1,06 [0,85; 1,33]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	91 (26,9%)	106 (31,0%)	0,87 [0,69; 1,10]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatina, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatina+ placebo, N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Zmęczenie	91 (26,9%)	90 (26,3%)	1,02 [0,80; 1,31]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	87 (25,7%)	79 (23,1%)	1,11 [0,86; 1,45]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi	70 (20,7%)	79 (23,1%)	0,90 [0,67; 1,19]	>0,05	-
Gorączka	68 (20,1%)	56 (16,4%)	1,23 [0,89; 1,69]	>0,05	-
Wymioty	62 (18,3%)	62 (18,1%)	1,01 [0,74; 1,39]	>0,05	-
Biegunka	57 (16,9%)	51 (14,9%)	1,13 [0,80; 1,60]	>0,05	-
Astenia	48 (14,2%)	48 (14,0%)	1,01 [0,70; 1,46]	>0,05	-
Ból brzucha	47 (13,9%)	58 (17,0%)	0,82 [0,58; 1,17]	>0,05	-
Trombocytopenia	43 (12,7%)	45 (13,2%)	0,97 [0,66; 1,42]	>0,05	-
Świąd	38 (11,2%)	28 (8,2%)	1,37 [0,87; 2,18]	>0,05	-
Wysypka	38 (11,2%)	27 (7,9%)	1,42 [0,89; 2,27]	>0,05	-
Obniżenie liczby białych krwinek	37 (10,9%)	46 (13,5%)	0,81 [0,54; 1,22]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	35 (10,4%)	30 (8,8%)	1,18 [0,75; 1,87]	>0,05	-
Bezsenność	32 (9,5%)	36 (10,5%)	0,90 [0,57; 1,41]	>0,05	-
Zapalenie dróg żółciowych	29 (8,6%)	18 (5,3%)	1,63 [0,93; 2,86]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	29 (8,6%)	35 (10,2%)	0,84 [0,53; 1,33]	>0,05	-
Hipokaliemia	28 (8,3%)	17 (5,0%)	1,67 [0,94; 2,97]	>0,05	-
Hiponatremia	22 (6,5%)	22 (6,4%)	1,01 [0,58; 1,78]	>0,05	-
Leukopenia	20 (5,9%)	17 (5,0%)	1,19 [0,64; 2,21]	>0,05	-
Nadciśnienie	20 (5,9%)	20 (5,8%)	1,01 [0,58; 1,78]	>0,05	-
Zatorowość płucna	16 (4,7%)	13 (3,8%)	1,25 [0,62; 2,51]	>0,05	-
Posocznica	15 (4,4%)	9 (2,6%)	1,69 [0,76; 3,73]	>0,05	-
Infekcja dróg żółciowych	14 (4,1%)	7 (2,0%)	2,02 [0,85; 4,82]	>0,05	-
Zapalenie płuc	14 (3,8%)	10 (2,9%)	1,42 [0,65; 3,09]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	13 (3,8%)	7 (2,0%)	1,88 [0,78; 4,53]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Niedrożność dróg żółciowych	11 (3,3%)	10 (2,9%)	1,11 [0,49; 2,53]	>0,05	-
Wzrost poziomu bilirubiny	10 (3,0%)	23 (6,7%)	0,44 [0,22; 0,89]	<0,05	NNT=27 [14; 178]

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wykazano, że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia:

- niedokrwistości;
- nudności;
- zaparc;
- neutropenii;
- obniżenia liczby neutrofilów;
- zmęczenia;
- obniżenia apetytu;
- obniżenia liczby płytek krwi;
- gorączki;
- wymiotów;
- biegunki;
- astenii;
- bólu brzucha;
- trombocytopenii;
- świądu;
- wysypki;
- obniżenia liczby białych krwinek;
- bólu nadbrzusza;
- bezsenności;
- zapalenia dróg żółciowych;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej;
- hipokaliemii;
- hiponatremii;
- leukopenii;
- nadciśnienia;
- zatorowości płucnej;
- posocznicy;

- infekcji dróg żółciowych;
- zapalenia płuc;
- ostrego uszkodzenia nerek;
- niedrożności dróg żółciowych;

w czasie pierwotnej analizy danych.

Odnotowano natomiast istotnie statystycznie ($p < 0,05$) obniżenie ryzyka wystąpienia wzrostu poziomu bilirubiny w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo (NNT=27).

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenie niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia, występujące z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [1].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+ placebo, N=342	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Niedokrwistość	80 (23,7%)	77 (22,5%)	1,05 [0,80; 1,38]	>0,05	-
Nudności	5 (1,5%)	6 (1,8%)	0,84 [0,28; 2,58]	>0,05	-
Zaparcia	2 (0,6%)	1 (0,3%)	2,02 [0,27; 15,41]	>0,05	-
Neutropenia	68 (20,1%)	72 (21,1%)	0,96 [0,71; 1,28]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	71 (21,0%)	88 (25,7%)	0,82 [0,62; 1,07]	>0,05	-
Zmęczenie	11 (3,3%)	12 (3,5%)	0,93 [0,42; 2,03]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	7 (2,1%)	3 (0,9%)	2,36 [0,67; 8,33]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi	33 (9,8%)	29 (8,5%)	1,15 [0,72; 1,85]	>0,05	-
Gorączka	5 (1,5%)	2 (0,6%)	2,53 [0,57; 11,25]	>0,05	-
Wymioty	5 (1,5%)	7 (2,0%)	0,73 [0,24; 2,13]	>0,05	-
Biegunka	4 (1,2%)	6 (1,8%)	0,67 [0,21; 2,21]	>0,05	-
Astenia	10 (3,0%)	8 (2,3%)	1,26 [0,52; 3,08]	>0,05	-
Ból brzucha	2 (0,6%)	9 (2,6%)	0,22 [0,06; 0,91]	<0,05	NNT=50 [23; 582]
Trombocytopenia	16 (4,7%)	18 (5,3%)	0,90 [0,47; 1,71]	>0,05	-
Świąd	-	-	-	-	-
Wysypka	3 (0,9%)	0 (0%)	Peto OR=7,52 [0,78; 72,55]	>0,05	-
Obniżenie liczby białych krwinek	15 (4,4%)	20 (5,8%)	0,76 [0,40; 1,44]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,90]	>0,05	-
Bezsennaść	-	-	-	-	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatina, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatina+placebo, N=342	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Zapalenie dróg żółciowych	22 (6,5%)	11 (3,2%)	2,02 [1,01; 4,06]	<0,05	NNH=30 [14; 1588]
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40]	>0,05	-
Hipokaliemia	10 (3,0%)	4 (1,2%)	2,53 [0,85; 7,57]	>0,05	-
Hiponatremia	7 (2,1%)	8 (2,3%)	0,89 [0,34; 2,32]	>0,05	-
Leukopenia	8 (2,4%)	3 (0,9%)	2,70 [0,78; 9,32]	>0,05	-
Nadciśnienie	6 (1,8%)	7 (2,0%)	0,87 [0,31; 2,44]	>0,05	-
Zatorowość płucna	8 (2,4%)	7 (2,0%)	1,16 [0,44; 3,04]	>0,05	-
Posocznica	12 (3,6%)	8 (2,3%)	1,52 [0,65; 3,57]	>0,05	-
Infekcja dróg żółciowych	11 (3,3%)	7 (2,0%)	1,59 [0,64; 3,93]	>0,05	-
Zapalenie płuc	9 (2,7%)	6 (1,8%)	1,52 [0,57; 4,06]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	11 (3,3%)	5 (1,5%)	2,23 [0,82; 6,08]	>0,05	-
Niedrożność dróg żółciowych	7 (2,1%)	8 (2,3%)	0,89 [0,34; 2,32]	>0,05	-
Wzrost poziomu bilirubiny	4 (1,2%)	10 (2,9%)	0,40 [0,14; 1,21]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wykazano, że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia:

- niedokrwistości;
- nudności;
- zaparcie;
- neutropenii;
- obniżenia liczby neutrofilów;
- zmęczenia;
- obniżenia apetytu;
- obniżenia liczby płytek krwi;
- gorączki;
- wymiotów;
- biegunki;

- astenii;
 - trombocytopenii;
 - wysypki;
 - obniżenia liczby białych krwinek;
 - bólu nadbrzusza;
 - wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej;
 - hipokaliemii;
 - hiponatremii;
 - leukopenii;
 - nadciśnienia;
 - zatorowości płucnej;
 - posocznicy;
 - infekcji dróg żółciowych;
 - zapalenia płuc;
 - ostrego uszkodzenia nerek;
 - niedrożności dróg żółciowych;
 - wzrostu poziomu bilirubiny;
- w czasie pierwotnej analizy danych.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- niższe ryzyko wystąpienia bólu brzucha (NNT=50);
- wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych (NNH=30);

w wyniku terapii durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo, podczas pierwotnej analizy danych.

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia, występujące z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [1].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatina, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatina+placebo, N=342	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Obniżenie liczby neutrofilów	70 (20,7%)	87 (25,4%)	0,81 [0,62; 1,07]	>0,05	-
Neutropenia	65 (19,2%)	69 (20,2%)	0,95 [0,70; 1,29]	>0,05	-
Anemia	64 (18,9%)	64 (18,7%)	1,01 [0,74; 1,38]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi	27 (8,0%)	26 (7,6%)	1,05 [0,63; 1,75]	>0,05	-
Obniżenie liczby białych krwinek	14 (4,1%)	20 (5,8%)	0,71 [0,37; 1,36]	>0,05	-
Trombocytopenia	12 (3,6%)	18 (5,3%)	0,67 [0,33; 1,36]	>0,05	-
Zmęczenia	9 (2,7%)	8 (2,3%)	1,14 [0,46; 2,83]	>0,05	-
Leukopenia	7 (2,1%)	2 (0,6%)	3,54 [0,84; 14,93]	>0,05	-
Astenia	4 (1,2%)	7 (2,0%)	0,58 [0,18; 1,83]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wykazano, że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia:

- obniżenia liczby neutrofilów;
- neutropenii;
- anemii;
- obniżenia liczby płytek krwi;
- obniżenia liczby białych krwinek;
- trombocytopenii;
- zmęczenia;
- leukopenii;
- astenii;

w czasie pierwotnej analizy danych.

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia [1], [14], [15].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym*	43 (12,7%)	16 (4,7%)	2,72 [1,18; 4,71]	<0,05	NNH=12 [8; 25]
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	20 (5,9%)	5 (1,5%)	4,05 [1,60; 10,32]	<0,05	NNH=22 [13; 57]
Zapalenie skóry/wysypka	12 (3,6%)	1 (0,3%)	12,14 [2,05; 72,61]	<0,05	NNH=30 [17; 69]
Zapalenie płuc	3 (0,9%)	2 (0,6%)	1,52 [0,31; 7,56]	>0,05	-
Zdarzenia wątrobowe	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40]	>0,05	-
Niewydolność nerek	4 (1,2%)	1 (0,3%)	4,05 [0,61; 26,28]	>0,05	-
Biegunka/zapalenie jelit	2 (0,6%)	1 (0,3%)	2,02 [0,27; 15,41]	>0,05	-
Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy	2 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,50 [0,47; 120,15]	>0,05	-
Cukrzyca typu I	1 (0,3%)	0 (0%)	Peto OR=7,48 [0,15; 376,84]	>0,05	-
Zdarzenia związane z trzustką	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0,51 [0,07; 3,85]	>0,05	-
Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,3%)	0 (0%)	Peto OR=7,48 [0,15; 376,84]	>0,05	-
Zapalenie tarczycy	1 (0,3%)	0 (0%)	Peto OR=7,48 [0,15; 376,84]	>0,05	-
Zdarzenia związane z zaburzeniem funkcji nerek	0 (0%)	2 (0,6%)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,19]	>0,05	-
Zapalenie mięśni	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,90]	>0,05	-
Inne rzadkie/różne**	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,01 [0,11; 9,67]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. *Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym definiuje się jako zdarzenie, które jest związane z ekspozycją na lek i zgodne z mechanizmem działania o podłożu immunologicznym oraz w przypadku którego nie ma wyraźnej alternatywnej etiologii. **Zdarzenia w kategorii „inne rzadkie/różne” obejmowały zapalenie stawów o podłożu immunologicznym w grupie leczonej durwalumabem oraz zapalenie stawów w grupie otrzymującej placebo.

Wykazano, że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, o dowolnym stopniu nasilenia:

- zapalenia płuc;
- zdarzeń wątrobowych;
- niewydolności nerek;
- biegunki/zapalenia jelit;
- zdarzeń związanych z nadczynnością tarczycy;
- cukrzycy typu I;
- zdarzeń związanych z trzustką;
- zapalenia przysadki mózgowej;
- zapalenia tarczycy;
- zdarzeń związanych z zaburzeniami funkcji nerek;
- zapalenia mięśni;
- innych zdarzeń o podłożu immunologicznym;

w czasie pierwotnej analizy danych.

Wykazano natomiast, że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z istotnie statystycznie większym ($p<0,05$) ryzykiem wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym;
- zdarzeń związanych z niedoczynnością tarczycy;
- zapalenia skóry/wysypki;

w czasie pierwotnej analizy danych.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia [1], [14], [15].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*	8 (2,4%)	5 (1,5%)	1,62 [0,56; 4,66]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	6 (1,8%)	5 (1,5%)	1,21 [0,40; 3,72]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zakończone zgonem	0 (0%)	1 (0,4%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,90]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o podłożu	3 (0,9%)	4 (1,2%)	0,76 [0,19; 3,01]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
immunologicznym prowadzące do przerwania leczenia					
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zapalenie skóry/wysypka	3 (0,9%)	0 (0%)	Peto OR=7,52 [0,78; 72,55]	>0,05	-
Zapalenie płuc	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,01 [0,11; 9,67]	>0,05	-
Zdarzenia wątrobowe	2 (0,6%)	1 (0,3%)	2,02 [0,27; 15,41]	>0,05	-
Niewydolność nerek	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Biegunka/zapalenie jelit	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,01 [0,11; 9,67]	>0,05	-
Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Cukrzyca typu I	1 (0,3%)	0 (0%)	Peto OR=7,48 [0,15; 376,84]	>0,05	-
Zdarzenia związane z trzustką	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,90]	>0,05	-
Zapalenie przysadki mózgowej	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zapalenie tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zdarzenia związane z zaburzeniami funkcji nerek	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zapalenie mięśni	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Inne rzadkie/różne**	1 (0,3%)	1 (0,%)	1,01 [0,11; 9,67]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. *Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym definiuje się jako zdarzenie, które jest związane z ekspozycją na lek i zgodne z mechanizmem działania o podłożu immunologicznym oraz w przypadku którego nie ma wyraźnej alternatywnej etiologii.

Zarówno w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS jak i GEM+CIS+placebo nie odnotowano następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia: zdarzeń związanych z niedoczynnością tarczycy, niewydolności nerek, zdarzeń związanych z nadczynnością tarczycy, zapalenia przysadki mózgowej, zapalenia tarczycy, zdarzeń związanych z zaburzeniami funkcji nerek, zapalenia mięśni, w czasie pierwotnej analizy danych.

Wykazano, że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- zapalenia skóry/wysypki;

- zapalenia płuc;
- zdarzeń wątrobowych;
- biegunki/zapalenia jelit;
- cukrzycy typu I;
- zdarzeń związanych z trzustką;
- innych zdarzeń o podłożu immunologicznym;

a także: ciężkich zdarzeń o podłożu immunologicznym, zdarzeń o podłożu immunologicznym prowadzących do zgonu czy przerwania leczenia w czasie pierwotnej analizy danych.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – czas do pierwszego wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym [14], [15].

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342
Dowolne zdarzenie o podłożu immunologicznym, mediana czasu do wystąpienia [dni] (zakres)	108,0 (1-511)	86,5 (4-533)
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy, mediana czasu do wystąpienia [dni] (zakres)	71,5 (1-344)	134,0 (134-134)
Zdarzenia związane z wątrobą, mediana czasu do wystąpienia [dni] (zakres)	90,0 (7-221)	268,5 (4-533)
Niewydolność nerek, mediana czasu do wystąpienia [dni] (zakres)	206,0 (86-511)	143,0 (143-143)
Jednocześnie stosowana terapia, %		
Ogólnoustrojowe kortykosteroidy	8,0%	3,5%
Wysokie dawki sterydów	3,8%	2,9%
Terapia endokrynną	6,5%	1,5%
Inne leki immunosupresyjne	0,3%	0,3%

Mediana czasu do wystąpienia dowolnego zdarzenia o podłożu immunologicznym była liczbowo dłuższa w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS niż w grupie przyjmującej GEM+CIS+placebo. Niemniej jednak zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagały liczbowo częściej stosowania terapii w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS w porównaniu z grupą kontrolną [15].

Ogólny profil bezpieczeństwa (druga analiza danych zbieranych do 25 lutego 2022 roku)

Tabela 29. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu zGEM+CIS+placebo – druga analiza danych (25.02.2022 roku) [7], [8].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – durwalumab+ gemcytabina+ cisplatyna, N=338	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna+placebo, N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Działania niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	206^ (60,9%)	217^ (63,5%)	0,96 [0,85; 1,08]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	30^ (8,9%)	39^ (11,4%)	0,78 [0,50; 1,22]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wykazano że stosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia:

- działań niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia i prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu; w czasie drugiej analizy danych. Wyniki te były spójne z uzyskanymi w czasie pierwotnej analizy danych.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA DURWALUMABU

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 dodatkowe badania kliniczne dotyczące zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu I linii pacjentów z rakiem dróg żółciowych:

- badanie MEDITREME [20]-[23];
- badanie IMMUCHEC [24]-[25].

Należy zaznaczyć, że powyższe badania częściowo nie spełniały kryteriów włączenia do analizy klinicznej – MEDITREME z uwagi na dawkowanie niezgodne z ChPL Imfinzi®, a IMMUCHEC ze względu na publikację wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego zawierającego niepełne dane dotyczące metod przeprowadzenia – jednak zostały opisane w rozdziale poświęconym badaniom o niższej wiarygodności w celu przedstawienia możliwie jak najszerszego spektrum doniesień dotyczących stosowania durwalumabu w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 14.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA DURWALUMABU

Oba zidentyfikowane badania o niższej wiarygodności, tj. MEDITREME [20]-[23] i IMMUCHEC [24]-[25] były badaniami randomizowanymi, II fazy, przeprowadzonymi w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym/nawrotowym rakiem dróg żółciowych.

Celem badania MEDITREME [20]-[23] była ocena efektów stosowania durwalumabu (1120 mg) w skojarzeniu gemcytabiną i cisplatyną względem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem, gemcytabiną i cisplatyną oraz względem gemcytabiny i cisplatyny, a następnie chemioterapii stosowanej wraz z tremelimumabem i durwalumabem, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Dawkowanie durwalumabu nie było w pełni zgodne z ChPL Imfinzi®, a ponadto w badaniu uczestniczyli jedynie pacjenci narodowości koreańskiej.

Z uwagi na brak porównania wnioskowanej interwencji z odpowiednim komparatorem, poniżej przedstawiono kluczowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z grupy, w której stosowano durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (N=47). Mediana okresu obserwacji w tej grupie wynosiła 26,6 miesiąca [95% CI: 19,0; 27,9].

W grupie pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną:

- 34 (72%) pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie;
- 47 (100%) pacjentów uzyskało kontrolę choroby;
- mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,5 [95% CI: 1,3; 3,2] miesiąca;
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 11,4 [8,5; 19,3] miesiąca;
- mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 11,8 miesiąca [95% CI: 6,9; 16,6];
- mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 20,2 miesiąca [95% CI: 12,8; 27,6];
- spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych, do najczęściej notowanych należały: obniżenie liczby neutrofilów (60%), niedokrwistość (36%), obniżenie liczby płytek krwi (34%);
- spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych do najczęściej notowanych należały: nudności (68%), świąd (55%), zaparcia (49%), brak apetytu (45%), zmęczenie (38%);
- większość notowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie; żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną prowadziło do uzyskania wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była dłuższa niż w badaniu TOPAZ-1, co mogło jednakże wynikać z potencjalnych różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w badaniu. Profil bezpieczeństwa chemioterapii skojarzonej durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną był porównywalny z danymi dotyczącymi profilu bezpieczeństwa raportowanymi w badaniu TOPAZ-1.

Celem badania IMMUCHEC [24]-[25] była ocena efektów stosowania różnych kombinacji chemioterapii (gemcytabina/cisplatyna) i immunoterapii (durwalumab, tremelimumab), w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych/pęcherzyka żółciowego, w tym durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (N=29) oraz samej gemcytabiny i cisplatyny (N=35). Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania opublikowano jak dotychczas jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do zastosowania rozpatrywanej interwencji, tj. durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z komparatorem tj. gemcytabiną i cisplatyną.

Tabela 30. Efekty stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych [24].

Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab + gemcytabina+ cisplatyna, N=29	Grupa kontrolna – gemcytabina+ cisplatyna, N=35	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Obiektywna odpowiedź na leczenia, n (%)	6* (20,7%)	10* (28,6%)	RB=0,72 [0,30; 1,68]	>0,05
Przeżycie całkowite, mediana [miesiące]	12,87	16,93	-	-
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [miesiące]	5,97	8,7	-	-
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, n (%)	21* (74,1%)	23* (66,7%)	RR=1,10 [0,78; 1,55]	>0,05

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

Uzyskane wstępne wyniki badania wskazują na liczbowo dłuższą medianą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania samej chemioterapii (gemcytabina+cisplatyna) w porównaniu do chemioterapii z durwalumabem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia.

Uzyskane wstępne wyniki badania z zakresu skuteczności znacznie odbiegają od wyników badania TOPAZ-1 i MEDITREME. Wynika to z faktu, że badanie IMMUCHEC [24]-[25] posiada liczne ograniczenia, które obniżają jego wiarygodność i skłaniają do pominięcia jego wyników przy ocenie klinicznej durwalumabu w analizowanym wskazaniu, w tym wynikające z typu badania (*proof-of-concept*, II fazy), braku formalnej analizy statystycznej wyników, wielkości próby nieukierunkowanej na wykazanie różnic pomiędzy durwalumabem a samą standardową chemioterapią), braku zaślepienia, dostępności wyników jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (skrócone, fragmentaryczne informacje dotyczące dawkowania ocenianych interwencji; brak pełnych charakterystyk wyjściowych pacjentów a dostępne dane z zakresu lokalizacji guza pierwotnego wskazują na znaczne dysproporcje pomiędzy grupami), relatywnie niewielkiej liczby pacjentów (po około 30 osób) w każdej z grup (raportowane różnice w wynikach mogą wynikać z różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów a nie z realnej różnicy pomiędzy ocenianymi schematami terapeutycznymi).

Podsumowując, z uwagi na powyższe argumenty wyniki badania IMMUCHEC nie stanowią wiarygodnej podstawy do oceny efektywności klinicznej zastosowania durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania durwalumabu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA) [26], [27];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [28], [29]-[33];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [34],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) [35]-[38].

Ocena profilu bezpieczeństwa durwalumabu przedstawiona w raportach/publikacjach agencji EMA, FDA, URPLW MiPB oraz dane w bazie Lareb dotyczyły bezpieczeństwa stosowania badanego preparatu nie tylko u pacjentów z rakiem dróg żółciowych, ale także w populacji pacjentów z różnymi typami nowotworów litych (m.in. rakiem płuc).

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono także wyniki z badań pierwotnych, niespełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy w zakresie populacji, ale zawierających istotne aspekty dotyczące bezpieczeństwa durwalumabu: Swanson i wsp. 2022 [39] oraz Wu i wsp. 2020 [40].

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa durwalumabu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 14.7.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU

Profil bezpieczeństwa durwalumabu jest stosunkowo dobrze poznany, ponieważ preparat ten jest zarejestrowany i stosowany w praktyce klinicznej w wielu wskazaniach, w tym obejmujących leczenie raka płuc czy raka wątrobowokomórkowego. Należy jednakże zaznaczyć, że bezpieczeństwo stosowania rozpatrywanej interwencji jest również uzależnione od jej stosowania w monoterapii bądź w terapii skojarzonej.

Podczas stosowania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią (na podstawie wyników badania TOPAZ-1 i CASPIAN) do najczęściej notowanych hematologicznych działań niepożądanych należały: neutropenia (53,1%), niedokrwistość (43,9%), małopłytkowość (28,0%), leukopenia (17,2%) [26].

Z kolei do najczęściej raportowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, zaliczono: nudności (37,5%), uczucie zmęczenia (36,8%), zaparcia (25,4%), zmniejszone łaknienie (22,6%), ból brzucha (18,4%), łysienie (18,4%), wymioty (16,9%), gorączkę (15,1%), wysypkę (14,8%), biegunkę (13,8%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub transaminazy alaninowej (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%) i świąd (10,4%). Najczęstszymi (>2%) notowanymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były: neutropenia (35,2%), niedokrwistość (17,4%), małopłytkowość (11,1%), leukopenia (7,1%), uczucie zmęczenia (5,0%), gorączka neutropeniczna (3,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,8%) i zapalenie płuc (2,5%) [26], [28]. Podobnie, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania durwalumabu, raportowanych na stronie *Lareb*, niezależnie od wskazania należały: zaburzenia ze strony układu oddechowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia żołądkowo-jelitowe [34].

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u co najmniej 2% pacjentów stosujących durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią były: zapalenie dróg żółciowych (7%), gorączka (3,8%), niedokrwistość (3,6%), posocznica (3,3%) i ostre uszkodzenie nerek (2,4%) [28]. Z kolei działania niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 3,6% pacjentów otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią [28].

Należy zaznaczyć, że stosowanie durwalumabu jest związane z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkankach. W trakcie stosowania durwalumabu notowano:

- zapalenie płuc o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występujące z częstością 3,1% (>0,8% o co najmniej 3 stopniu nasilenia);
- zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występujące z częstością 2,3% (1,4% o co najmniej 3 stopniu nasilenia);
- zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występujące z częstością 1,9% (>0,3% o co najmniej 3 stopniu nasilenia);
- niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występujące z częstością 8,2% (0,1% o 3 stopniu nasilenia);
- nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występująca z częstością 1,7% (brak przypadków o co najmniej 3 stopniu nasilenia);

- zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występujące z częstością 0,4% (<0,1% o 3 stopniu nasilenia);
- niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występująca z częstością 0,5% (<0,1% o 3 stopniu nasilenia);
- cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występująca z częstością <0,1% o nasileniu 3 stopnia;
- zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki i podłożu immunologicznym występująca z częstością <0,1% o nasileniu 3 stopnia;
- zapalenie nerek o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występujące z częstością 0,5% (<0,1% o 3 stopniu nasilenia);
- wysypka o podłożu immunologicznym - ogółem, niezależnie od zastosowanej dawki durwalumabu, wskazania i stosowania terapii skojarzonej występująca z częstością 1,7% (0,4% o 3 stopniu nasilenia);
- poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego;
- zapalenie pęcherza o podłożu autoimmunologicznym [26], [35], [37], [38].

Większość poszczególnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występowała relatywnie rzadko i cechowała się łagodnym stopniem nasilenia. Szczególnie narażoną na wystąpienie tego typu działań grupą pacjentów są osoby jednocześnie stosujące leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy) [26], [28]. Występowanie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym jest jednakże typowe dla grupy leków do której należy durwalumab (tj. inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych), zatem należy zatem monitorować pacjentów w celu wczesnej identyfikacji i leczenia tego typu działań [28].

Durwalumab stosowany jest w postaci infuzji dożylniej; reakcje związane z tą drogą podania w przypadku stosowania w monoterapii występowały u 1,6% pacjentów i miały zazwyczaj łagodny charakter (jedynie 0,2% przypadków o 3 stopniu nasilenia) [26]. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją można: przerwać infuzję, zmniejszyć szybkość infuzji lub całkowicie odstawić durwalumab w zależności od ciężkości reakcji [28].

Podczas stosowania durwalumabu może dojść do pogorszenia wyników prób wątrobowych [26]. W retrospektywnym badaniu [39], oceniającym częstość występowania, etiologię i następstwa uszkodzenia wątroby u pacjentów otrzymujących immunoterapię opartą na durwalumabie,

zaobserwowano uszkodzenie wątroby u 19% pacjentów. Wystąpienie uszkodzenia wątroby wiązało się z większym prawdopodobieństwem progresji nowotworu i zgonu w okresie obserwacji. Należy jednakże zaznaczyć, że jedynie cztery przypadki uznano za polekowe uszkodzenia wątroby związane ze stosowaniem durwalumabu; były one łagodne i samoograniczające się. Pozostałe przypadki związane były z głównie obecnością przerzutów do wątroby, a normalizację parametrów uzyskano u jedynie 27% chorych. Zatem u pacjentów onkologicznych otrzymujących immunoterapię kluczowe jest ustalenie przyczyny uszkodzenia wątroby, w celu oceny rokowania i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Celem retrospektywnej analizy [40] była ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z rakiem, leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (niwolumabem, pembrolizumabem, atezolizumabem, durwalumabem, sintilimabem, camrelizumabem, toripalimabem, tislelizumabem). Wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z większym obciążeniem chorobami współistniejącymi, otrzymujących leczenie skojarzone inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych i inhibitorami receptora śródbłonkowego czynnika wzrostu czy otrzymujących radioterapię klatki piersiowej, jak również u osób z niskim wskaźnikiem neutrofilii do limfocytów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania durwalumabu w porównaniu z niwolumabem (widoczny jednakże trend na korzyść niwolumabu). Spośród ocenianych leków, liczbowo najwyższe ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych odnotowano w przypadku pembrolizumabu.

Należy zaznaczyć, że zdaniem EMA działania niepożądane związane ze stosowaniem durwalumabu (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) są możliwe do opanowania, a jego profil bezpieczeństwa jest dopuszczalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa leków o podobnym mechanizmie działania [27].

Uwzględniając przedstawione powyżej dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania durwalumabu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, możliwych do opanowania zdarzeń niepożądanych, ogólnie typowych dla inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania durwalumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych:

- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Feng i wsp. 2022 [41], Yan i wsp. 2023 [42];
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy: Yuan i wsp. 2022 [43].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.11. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 14.8 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują że stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną stanowi skuteczną opcję leczenia I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [41]-[43].

We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach [41]-[43] uwzględniono wyniki randomizowanego badania TOPAZ-1 [1]-[19], stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej, w którym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo rozpatrywanej interwencji względem dotychczasowego standardu terapeutycznego tj. chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie.

Celem przeglądu Feng i wsp. 2022 [41] było porównanie skuteczności różnych terapii w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Wyniki meta-analizy sieciowej przeprowadzonej w ramach opracowania wskazują, że stosowanie gemcytabiny + cisplatyny (GemCis) + cediranibu, GemCis + durwalumabu oraz GemCis + merestynibu wiąże się z liczbowym (ale nieistotnym statystycznie) wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu ze standardowym leczeniem (GemCis). Niemniej jednak wyniki porównania bezpośredniego, które z definicji cechuje się wyższą wiarygodnością od porównań pośrednich wskazują, że zastosowanie durwalumabu + GemCis w porównaniu z GemCis wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym. W rankingu opartym na SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking curve*) durwalumab w skojarzeniu z GemCis uplasował się na drugim miejscu w rankingu najskuteczniejszych terapii w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Rozpatrując przeżycie wolne od progresji choroby wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie GemCis+merestynibu i GemCis+durwalumabu wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z GemCis, co jest spójne z wynikami porównań bezpośrednich. W rankingu opartym na SUCRA durwalumab w skojarzeniu z GemCis

uplasował się na drugim miejscu w rankingu najskuteczniejszych terapii pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby. W opracowaniu wyróżniono badanie TOPAZ-1, ponieważ uczestniczyła największa liczba pacjentów a ponadto było to jedyne badanie III fazy uwzględnione w analizie; w pozostałych badaniach liczba zrekrutowanych chorych była relatywnie niska a ponadto przeżycie całkowite nie stanowiło w nich głównego punktu końcowego, co mogło potencjalnie wpłynąć na uzyskane wyniki.

W przeglądzie z meta-analizą Yan i wsp. 2023 [42] również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. W opracowaniu większość wyników zmetaanalizowano zbiorczo dla kilku immunoterapii. Wykazano, że ogólnie stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii istotnie statystycznie poprawia przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, a także zwiększa szansę na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. W opracowaniu przytoczono wyniki badania TOPAZ-1 wskazujące na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby a także istotne zwiększanie szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w wyniku stosowania durwalumabu w skojarzeniu z GemCis w porównaniu z placebo+GemCis, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym (przerzutowym) rakiem dróg żółciowych. Yan i wsp. 2023 [42] stwierdzili, że stosowanie immunoterapii, w tym z durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych.

W opisowym przeglądzie Yuan i wsp. 2022 [43] omówiono dostępne dowody na temat zasadności stosowania immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych i krytycznie podsumowano dane dotyczące stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w tym wskazaniu. Przytoczono wyniki badania II fazy MEDITREME, uwzględniającego porównanie durwalumabu+GemCis względem tremelimumabu+durwalumabu+GemCis oraz wyniki badania TOPAZ-1, którego wyniki były ówczesnie opublikowane jedynie w postaci abstraktów. Podkreślono, że rola immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych jest obecnie badana, a wyniki badań w toku są oczekiwane z niecierpliwością. Kilka badań wykazało bezpieczeństwo i skuteczność immunoterapii stosowanej w połączeniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym badanie fazy III TOPAZ-1, które zmieni standard terapii pierwszej linii w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych [41], [42], [43] wskazują na wysoką skuteczność immunoterapii durwalumabem, stosowanym wraz z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, przejawiającą się wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego. Wyniki badania TOPAZ-1 wskazują że terapia z zastosowaniem

Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



durwalumabu powinna stanowić nowy standard leczenia pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem.

9. DYSKUSJA

Nieoperacyjny (nieresekcyjny), miejscowo zaawansowanym lub rozsiany (uogólniony, przerzutowy) rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym **o bardzo niekorzystnym rokowaniu**. Widoczne objawy raka dróg żółciowych występują zazwyczaj w zaawansowanych stadiach, zatem nowotwór ten jest rozpoznawany późno, stąd większość pacjentów w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego, a **odsetek 5-letnich przeżyć oscyluje w granicach zaledwie 5-10%, w zależności od lokalizacji guza**. Oprócz złego rokowania, pacjenci z rozpatrywaną jednostką chorobową doświadczają pogorszenia jakości życia wynikającego ze znacznego obciążenia klinicznego objawami choroby, a także toksyczności związanej z leczeniem [81]. Ponadto od momentu wprowadzenia do leczenia standardowej chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie, czyli **od ponad 10 lat, nie pojawiły się nowe, skuteczne opcje terapeutyczne** istotnie wydłużające przeżycie. **Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba poszukiwania i wdrażania w tej grupie chorych wysoce skutecznych terapii**, które pozwolą na wydłużenie wskaźników przeżycia, przy jednocześnie akceptowanej toksyczności i braku negatywnego wpływu na jakość życia [97].

Należy zaznaczyć, że **wraz z kolejnymi liniami leczenia maleje potencjał na wydłużenie przeżycia całkowitego a ponadto nie wszyscy pacjenci po progresji choroby w czasie pierwszej linii leczenia są w stanie tolerować kolejne terapie**. Stąd kluczowe jest **opracowywanie i wprowadzanie do lecznictwa terapii o najwyższej skuteczności już od pierwszej linii leczenia, aby zmaksymalizować korzyści dla pacjentów** [95], [96], [97].

Bazując na danych epidemiologicznych przedstawionych w rozdziale 3, rozpatrywaną jednostkę chorobową można zaliczyć do **grona schorzeń rzadkich**, które powinny mieć priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Pomimo rzadkiego występowania, rak dróg żółciowych wiąże się **z dużym obciążeniem finansowym i wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej, w szczególności w zakresie kosztów leczenia i hospitalizacji** [81].

Immunoterapia z zastosowaniem leków blokujących immunologiczne punkty kontrolne zdaje się rewolucjonizować od kilku lat leczenie nowotworów litych [99]. Jednym z leków należących do tej grupy jest durwalumab, który aktualnie jest refundowany w Polsce w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz drobnokomórkowego raka płuca [89]. Durwalumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ). Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) jest elementem odpowiedzi immunologicznej, która powoduje, że układ immunologiczny nie wykrywa komórek nowotworowych. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może zachodzić

zarówno na komórkach nowotworowych, jak i na komórkach układu odpornościowego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1) i jednocześnie nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedź układu immunologicznego na obecność komórek nowotworowych i zwiększa aktywację limfocytów T [26], [98]

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab), stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [78].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy badania pierwotne, dotyczące zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w rozpatrywanym wskazaniu:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], uwzględniające porównanie durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem dotychczasowego standardu postępowania tj. chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatinie, stosowanego w skojarzeniu z placebo, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym [nieresekcyjnym], miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym [przerzutowym] rakiem dróg żółciowych;
- 2 badania dodatkowe, o niższej wiarygodności, uwzględniające zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w rozpatrywanej populacji pacjentów: MEDITREME [20]-[23] i IMMUCHEC [24]-[25].

W przypadku badania TOPAZ-1 [1]-[19], stanowiącego podstawę oceny klinicznej durwalumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną w rozpatrywanej populacji pacjentów, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane oceniono jako niskie.

Z kolei dla badania MEDITREME [20]-[23], ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako wysokie, przede wszystkim z uwagi na jego otwarty charakter. Wiarygodna ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego była niemożliwa do przeprowadzenia w przypadku badania IMMUCHEC [24]-[25], z uwagi na fakt, że jego wyniki przedstawiono jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, zawierającego jedynie szczątkowe dane dotyczące metodologii.

Do badania TOPAZ-1 [1]-[19] rekrutowano dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym w badaniu histologicznym nieresekcyjnym (finalnie 81% chorych) miejscowo

zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (gruczolakorakiem) dróg żółciowych lub pacjentów u których doszło do nawrotu choroby >6 miesięcy po operacji z zamiarem wyleczenia oraz >6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego (chemioterapia i/lub radioterapia), tj. pacjentów, dla których terapia zastosowana w ramach badania byłaby pierwszą linią leczenia paliatywnego (finalnie 19% chorych uczestniczących w badaniu).. Wymagany stan sprawności pacjentów wynosił 0-1 w skali WHO/ECOG a chorzy musieli mieć co najmniej jedną zmianę mierzalną, mogącą stanowić zmianę docelową, do oceny wg kryteriów RECIST 1.1.

W przypadku pozostałych badań pierwotnych dla durwalumabu:

- w badaniu MEDITREME [20]-[23] uczestniczyli dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z histologicznie potwierdzonym nieresekcyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych, pęcherzyka żółciowego lub z rakiem brodawki Vatera, z co najmniej jedną zmianą mierzalną, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i stanie sprawności w skali ECOG wynoszącym 0-1;
- w badaniu IMMUCHEC [24]-[25] uczestniczyli dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni z histologicznie potwierdzonym rakiem dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego, z co najmniej jedną zmianą mierzalną, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i stanie sprawności w skali ECOG wynoszącym 0-1.

W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana we włączonych badaniach dla durwalumabu, TOPAZ-1 [1]-[19], MEDITREME [20]-[23] i IMMUCHEC [24]-[25] odpowiada docelowej populacji pacjentów, określonej kryteriami włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego [78], a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Zgodnie z ChPL Imfinzi® [26] i proponowanym programem lekowym [78], w przypadku raka dróg żółciowych durwalumab stosuje się dożylnie, w dawce 1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Pacjenci z rakiem dróg żółciowych i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek Imfinzi® w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę należy 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. Leczenie prowadzi się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. W przypadku raka dróg żółciowych durwalumab stosuje się w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną.

W badaniu TOPAZ-1 [1]-[19] dawkowanie durwalumabu było zgodne z ChPL Imfinzi®; należy ponadto zaznaczyć, że do badania TOPAZ-1 rekrutowano pacjentów o masie ciała >30 kg. Również dawkowanie chemioterapii stosowanej wraz z durwalumabem tj. gemcytabiny i cisplatyny było zgodne z

rekomendacjami zawartymi w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [100] odnoszących się do rozpatrywanego wskazania.

Z kolei w badaniu MEDITREME [20]-[23] durwalumab stosowano dopiero od 2 cyklu leczenia, a dopiero po zmianie protokołu badania od 1 cyklu leczenie; ponadto zastosowana dawka durwalumabu była niższa od zalecanej (tj. wynosiła 1120 mg a nie 1500 mg). W przypadku badania IMMUCHEC [24]-[25] dawkowanie gemcytabiny i cisplatyny było zgodne z rekomendacjami zawartymi w wytycznych PTOK [100], przy czym nie podano w jakich dniach cyklu podawano oba chemioterapeutyki. Durwalumab stosowano w rekomendowanej dawce 1,5 g czyli 1500 mg, co 3 tygodnie; jednakże w badaniu nie podano czy po zakończeniu stosowania chemioterapii nadal kontynuowano podawanie durwalumabu w takim samym schemacie (tj. co 3 tygodnie), czy zgodnie z ChPL Imfinzi® [26] co 4 tygodnie w monoterapii.

W związku z powyższym reprezentatywność interwencji (i chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z durwalumabem) w badaniu TOPAZ-1 [1]-[19] można uznać za bardzo wysoką, natomiast w badaniach MEDITREME [20]-[23] – za częściowo zgodną, a w badaniu IMMUCHEC [24]-[25] – za niejasną.

Podobnie, reprezentatywność komparatora (chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną) w badaniu TOPAZ-1 [1]-[19] i MEDITREME [20]-[23] należy ocenić bardzo wysoko a w przypadku badania IMMUCHEC [24]-[25] – za częściowo niejasną.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniu TOPAZ-1, stanowiącym podstawę analizy klinicznej, jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji chorych, jak i wysoką reprezentatywność interwencji oraz komparatora. W przypadku pozostałych badań prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce oceniono jako średnie.

W badaniach dla durwalumabu włączonych do analizy klinicznej oceniano istotne klinicznie punkty końcowe, z zakresu skuteczności klinicznej, takie jak m.in.: czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby, a także odpowiedź na zastosowane leczenie zgodnie z powszechnie przyjętymi kryteriami RECIST 1.1. W związku z działaniami niepożądanymi indukowanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami wywołanymi nowotworem, jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma duże znaczenie i stanowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii. W ocenianych badaniach oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem, za pomocą specyficznych kwestionariuszy dedykowanych pacjentom z chorobą nowotworową (*European*

Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-C30) czy specyficznie ze schorzeniami dróg żółciowych (EORTC QLQ-BIL21 czyli 21-elementowej sekcji kwestionariusza EORTC QLQ dedykowanej schorzeniom dróg żółciowych). W zakresie profilu bezpieczeństwa analizowano częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, przerwania leczenia czy zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Ponadto, z uwagi na mechanizm działania rozpatrywanej interwencji, oceniano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

W badaniu TOPAZ-1 [1]-[19] wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, które stanowiło główny punkt końcowy, w wyniku stosowania durwalumabu stosowanego wraz z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą gemcytabinę i cisplatynę wraz z placebo, w rozpatrywanej populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych. W pierwotnej [i jednocześnie finalnej] analizie, redukcja ryzyka zgonu została oszacowana na 20%, a różnica w medianie przeżycia całkowitego pomiędzy grupą badaną a kontrolną na 1,3 miesiąca. Podczas kolejnej, tj. drugiej, zaktualizowanej analizy, w czasie której dojrzałość danych z zakresu przeżycia całkowitego wynosiła 77%, różnica pomiędzy grupami w ryzyku zgonu wzrosła do 26% a różnica w medianie przeżycia całkowitego pomiędzy grupą badaną a kontrolną do 1,6 miesiąca. Można zatem przypuszczać, że różnica na korzyść durwalumabu w zakresie czasu przeżycia całkowitego między terapiami będzie nadal rosła w miarę upływu czasu i kolejnych analiz. Wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera z zakresu przeżycia całkowitego dla durwalumabu i GEM+CIS była widoczna od około 6 miesiąca terapii, efektem czego **w 24 miesiącu od rozpoczęcia leczenia dwukrotnie więcej pacjentów leczonych durwalumabem pozostawało przy życiu w porównaniu z leczonymi GEM+CIS+placebo (23,6% vs 11,5%, $p < 0,05$)** [7], [8]. Dodatkowo należy podkreślić, że czas przeżycia całkowitego jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej. Chociaż ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. W badaniu TOPAZ-1 po progresji choroby (w czasie pierwotnej analizy danych) więcej pacjentów z grupie kontrolnej niż w grupie badanej stosowało immunoterapie (4,7% vs 0,9% w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów [1]; 6,1% vs 1,2% w odniesieniu do pacjentów z progresją choroby), zatem można oczekiwać, że w przypadku końcowej analizy przeżycia, skorygowanej o efekt *cross-over* (tj. efekt stosowania immunoterapii w grupie kontrolnej) różnica pomiędzy rozpatrywaną interwencją a komparatorem dodatkowo pogłębi się.

Zastosowanie durwalumabu+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wiązało się ponadto z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 1,5 miesiąca, a redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu wynosiła 25%. Co istotne trend w kierunku poprawy przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby zaobserwowano we wszystkich analizowanych

podgrupach pacjentów, stosujących durwalumab z chemioterapią, wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne czy też związane z przebiegiem choroby i cechami molekularnymi raka. Chociaż wydaje się, że subpopulacja pacjentów pochodzenia azjatyckiego uzyskała stosunkowo większą poprawę przeżycia w porównaniu z pozostałymi pacjentami (tj. „reszty świata”), to należy zaznaczyć, że badanie TOPAZ-1 nie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności w poszczególnych subpopulacjach i nie dokonano żadnych korekt ze względu na liczebność subpopulacji. Ponadto mediana czasu obserwacji u ocenianych pacjentów była o około 2 miesiące dłuższa w subpopulacji azjatyckiej w porównaniu z pacjentami z pozostałych regionów. Ponieważ różnica w całkowitym odsetku pacjentów pozostających przy życiu między terapiami rosła w miarę upływu czasu, dodatkowy czas obserwacji mógł wpłynąć na większą korzyść w zakresie przeżycia dla subpopulacji azjatyckiej. Ponadto brak równowagi w charakterystyce wyjściowej między podgrupami wyodrębnionymi ze względu na region świata, taki jak wyższy odsetek pacjentów z nawracającą chorobą i z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 1 w Azji w porównaniu z resztą świata, mógł przyczynić się do różnic w zakresie wskaźników przeżycia pomiędzy tymi regionami [12]. Należy ponadto zaznaczyć, że dodanie durwalumabu do standardowej chemioterapii przyniosło korzyści pacjentom z guzami charakteryzującymi się ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$ powierzchni guza jak również $< 1\%$ powierzchni, co wskazuje, że status PD-L1 może mieć ograniczoną wartość w przewidywaniu korzyści klinicznych z zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w tej populacji pacjentów.

Zastosowanie durwalumabu+GEM+CIS, w porównaniu z GEM+CIS+placebo, wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym także częściowej odpowiedzi na leczenie. Pomimo, że odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie był relatywnie niski w grupie badanej i kontrolnej (2,1% vs 0,6%), a różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, to jednakże był widoczny trend na korzyść durwalumabu+GEM+CIS. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej durwalumabem+GEM+CIS był liczbowo podobny do grupy stosującej GEM+CIS+placebo, ale odnotowano wyraźne, niemal dwukrotne skrócenie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w wyniku stosowania durwalumabu+GEM+CIS.

Co ważne, terapia durwalumabem+GEM+CIS była dobrze tolerowana przez pacjentów, bez istotnej statystycznie różnicy w czasie do pogorszenia stanu pacjenta w porównaniu z GEM+CIS+placebo, dla zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w skali EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BIL21 [11].

Leczenie immunoterapią, podobnie jak każda inna terapia onkologiczna, niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które mogą mieć różne nasilenie. W zależności od ich rodzaju, nasilenia i czasu ich trwania, lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania immunoterapii lub odstawienie leku na stałe [26], [101]. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze

stosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią należy leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, nudności (mdłości), zmęczenie i wypadanie włosów [27]. Niemniej jednak ogólny profil bezpieczeństwa durwalumabu (stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną) w badaniu TOPAZ-1 [1]-[19] pod względem ryzyka zdarzeń/działań niepożądanych, w tym ciężkich, 3-4 stopnia nasilenia czy prowadzących do przerwania terapii jak również ryzyka wystąpienia zdecydowanej większości indywidualnych zdarzeń czy działań niepożądanych był porównywalny z zastosowaniem samej gemcytabiny i cisplatyny. Istotną różnicę pomiędzy leczeniem durwalumabem+GEM+CIS a stosowaniem GEM+CIS+placebo wykazano natomiast w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia, w tym niedoczynności tarczycy i zapalenia skóry/wysypki o podłożu immunologicznym. Niemniej jednak zdecydowana większość tego typu zdarzeń cechowała się łagodnym stopniem nasilenia (≤ 2), a ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia jak również w tym poszczególnych zdarzeń o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia, była porównywalna pomiędzy grupą leczoną durwalumabem+GEM+CIS a stosującą GEM+CIS+placebo [1]. Reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkankach (np. zapalenie wątroby, płuc, jelita grubego, niedoczynność lub nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym). Szczególnie narażoną na wystąpienie tego typu działań grupą pacjentów są osoby jednocześnie stosujące leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy) [26], [28]. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym są jednakże typowe dla stosowania immunoterapii i wynikają z mechanizmu działania tej grupy leków. W przypadku wystąpienia takich działań ważne jest wczesne rozpoznanie, aby zahamować ich dalszy rozwój poprzez wdrożenie właściwego postępowania [26], [101]. Analizując profil bezpieczeństwa durwalumabu należy ponadto zaznaczyć, że preparat ten jest zarejestrowany i stosowany w praktyce klinicznej w wielu wskazaniach, w tym obejmujących leczenie raka płuc czy raka wątrobowokomórkowego [26]-[40], zatem jego profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany w toku wieloletnich badań.

Wyniki badania MEDITREME [20]-[23] pomimo, że zastosowano w nim niższą dawkę durwalumabu od zarejestrowanej, wskazują na wysoką skuteczność tego leku stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatyną w populacji pacjentów z nieresekcyjnym rakiem dróg żółciowych, pod postacią wysokiego, tj. wyższego od obserwowanego w badaniu TOPAZ-1, odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (72%), dłuższej mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (11,8 miesiąca) i przeżycia całkowitego (20,2 miesiąca). Obserwowane różnice względem badania TOPAZ-1 mogły wynikać z potencjalnych różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w badaniu. Profil bezpieczeństwa chemioterapii skojarzonej durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną był porównywalny z danymi dotyczącymi profilu bezpieczeństwa raportowanymi w badaniu TOPAZ-1.

Z kolei wstępne wyniki badania IMMUCHEC [24]-[25] wskazują na liczbowo dłuższą medianę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania samej chemioterapii (gemcytabina+cisplatyna) w porównaniu do chemioterapii z durwalumabem. Wyniki te znacznie odbiegają od wyników badania TOPAZ-1 i MEDITREME, co może wynikać z licznych ograniczeń badania IMMUCHEC, które obniżają jego wiarygodność i skłaniają do pominięcia jego wyników przy ocenie klinicznej durwalumabu w analizowanym wskazaniu. Do ograniczeń badania IMMUCHEC [24]-[25] można zaliczyć między innymi typ badania (II fazy, *proof-of-concept*, brak formalnej analizy statystycznej wyników), niewielką liczbą zrekrutowanych chorych w poszczególnych grupach, opublikowanie wyników jedynie w formie abstraktu, efektem czego są skrócone, fragmentaryczne informacje dotyczące dawkowania ocenianych interwencji, kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych pacjentów (szczegółowe omówienie ograniczeń badania IMMUCHEC [24]-[25] przedstawiono w rozdziale 10).

Reasumując, z uwagi na powyższe argumenty wyniki badania IMMUCHEC nie powinny stanowić podstawy wiarygodnej oceny efektywności klinicznej zastosowania durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych są zasadniczo spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, ponieważ również opierają się na wynikach badania TOPAZ-1 [41]-[43]. W opracowaniach tych podkreślono wysoką skuteczność immunoterapii durwalumabem, stosowanym wraz z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych, przejawiającą się istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (redukcją ryzyka progresji choroby) i przeżycia całkowitego (redukcją ryzyka zgonu, dwukrotnie wyższym odsetkiem pacjentów dożywających 2 lat). **Wyniki badania TOPAZ-1 wskazują, że terapia z zastosowaniem durwalumabu powinna stanowić nowy standard leczenia pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem.**

Dotychczasowym standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu w zaawansowanego raka dróg żółciowych była chemioterapia skojarzona gemcytabiną i cisplatyną, na podstawie wyników badania ABC-02, w którym wykazano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego do 11,7 miesiąca w przypadku stosowania gemcytabiny i cisplatyny w porównaniu z 8,1 miesiąca w przypadku monoterapii gemcytabiną [1]. **Należy zaznaczyć, że w badaniu TOPAZ-1 po raz pierwszy od ponad 10 lat (tj. od opublikowania wyników przytoczonego badania ABC-02) wykazano istotny statystycznie wpływ badanej interwencji na wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu z dotychczasowym standardem terapeutycznym.**

Powyższe dowody kliniczne wskazują, że rozpatrywana interwencja ma wysoką wartość terapeutyczną i stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Wyniki badania

TOPAZ-1 znajdują **odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych europejskich (ESMO) [102] i amerykańskich (NCCN [108], [109] NCI [107]) opublikowanych po 2022 roku, które wskazują, że nowym standardem leczenia w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych jest zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem, gemcytabiną i cisplatyną. We wszystkich ww. wytycznych zalecenie dotycząca zastosowania wnioskowanej interwencji otrzymało najwyższą możliwą klasę/kategorię rekomendacji.** Durwalumab stosowany w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną otrzymał w skali ESMO-MCBS (ang. *European Society of Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale*) ocenę 4, oznaczającą znaczną korzyść kliniczną i jeden z dwóch najwyższych możliwych stopni w przypadku terapii paliatywnych. Zatem **refundacja durwalumabu we wnioskowanej populacji chorych pozwoliłaby na dostęp do efektywnej terapii pacjentom już od pierwszej linii leczenia oraz na leczenie zgodne z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej.**

Pomimo niedawnej rejestracji durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych, dwie agencje oceny technologii medycznych już zakończyły ocenę zasadności finansowania durwalumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Francuska agencja HAS udzieliła we wrześniu 2022 roku zezwolenia na wczesny dostęp do terapii produktem leczniczym Imfinzi® (durwalumab) „w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie/cisplatynie w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych” [111], podkreślając **korzystne efekty terapeutyczne stosowania durwalumabu w terapii skojarzonej, które pretendują ten lek do miana innowacyjnej terapii, skuteczniejszej od aktualnego standardu terapeutycznego. Podobnie, pozytywną rekomendację finansową wydała kanadyjska agencja CADTH dla zastosowania leku Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w pierwszej linii leczenia pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni [110].**

Podsumowując,

Obserwowane korzyści kliniczne stosowania durwalumabu w skojarzeniu ze standardową chemoterapią (tj. gemcytabiną i cisplatyną) przejawiają się istotnym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego, czasu wolnego od progresji choroby oraz zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji dorosłych pacjentów, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

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

Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych dla durwalumabu w rozpatrywanej populacji należą:

- dostępność jedynie badania randomizowanego o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], uwzględniającego porównanie durwalumabu w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną lub cisplatyną względem dotychczasowego standardu postępowania tj. chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie, stosowanego w skojarzeniu z placebo, w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym (przerzutowym) rakiem dróg żółciowych;
- brak badań dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji, co wynika z niedawnego zarejestrowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu.

Ograniczenia badania RCT dla durwalumabu o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19]:

- blisko połowa pacjentów była pochodzenia azjatyckiego, niemniej jednak w badaniu uczestniczyli też pacjenci rasy białej, w tym osoby z kilku ośrodków klinicznych w Polsce;
- pacjenci ze stabilizacją choroby po początkowej progresji choroby mogli kontynuować leczenie za zgodą lekarza, podczas gdy w proponowanym programie lekowym brak takiego zapisu (tzn. leczenie kontynuuje się do progresji choroby, pogorszenia stanu pacjenta bez progresji choroby pogorszenia stanu sprawności, wystąpienia nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności, ciąży lub karmienia piersią);
- po wykazaniu istotnego wpływu durwalumabu na przeżycie całkowite podczas pierwotnej analizy danych, sponsor badania został odślepiony, co było jednakże zgodnie z pierwotnym założeniem, zgodnie z którym, po osiągnięciu głównego punktu końcowego w badaniu wyniki pierwotnej analizy były uznawane za finalne, formalne wyniki;
- dostępne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego nie zostały skorygowane o efekt cross-over (większy odsetek pacjentów z grupy w której podawano placebo w porównaniu z grupą leczoną durwalumabem stosował immunoterapię po progresji choroby), co mogło potencjalnie wpłynąć na zaniżenie wyników dla wnioskowanej interwencji.

Ograniczenia pozostałych badań o niższej wiarygodności dla durwalumabu, spełniających jedynie częściowo kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- **badanie MEDITREME [20]-[23]** – badanie II fazy, o charakterze eksploracyjnym, otwarte, jednośrodkowe; w badaniu uczestniczyli jedynie pacjenci narodowości koreańskiej; brak porównania durwalumabu z odpowiednim komparatorem; w trakcie badania uległ zmianie protokół; głównym punktem końcowym była ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie; durwalumab stosowany był w niższej dawce niż zarejestrowana i innym schemacie podawania w przypadku stosowania w monoterapii po zakończeniu chemioterapii; wyniki z zakresu jakości życia przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu;
- **badanie IMMUCHEC [24]-[25]** - otwarte badanie II fazy, typu *proof-of-concept*, zatem nie przeprowadzono w nim formalnej analizy statystycznej wyników, a wielkość próby nie była ukierunkowana na wykazanie różnic pomiędzy durwalumabem (stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) a samą standardową chemioterapią; aktualnie informacje odnośnie badania są dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, a więc referencji o niższej wiarygodności względem wyników w formie publikacji pełnotekstowych (z uwagi na powyższe nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w tym badaniu); w dostępnych referencjach przedstawiono jedynie skrócone, fragmentaryczne informacje dotyczące dawkowania ocenianych interwencji; brak jest danych dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów (poza lokalizacją guza pierwotnego), biorąc pod uwagę, że w badaniu IMMUCHEC w każdej z ocenianych grup uczestniczyła relatywnie niewielka liczba pacjentów (po około 30 osób) raportowane różnice w wynikach mogą wynikać z różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów a nie z realnej różnicy pomiędzy ocenianymi schematami terapeutycznymi. Ponadto nie podano informacji o medianie okresu leczenia i obserwacji, w momencie których przeprowadzano analizy, a głównym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie. **Z uwagi na powyższe argumenty wyniki badania IMMUCHEC nie powinny stanowić podstawy wiarygodnej oceny efektywności klinicznej zastosowania durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych.**

Ograniczenia opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej:

- **Feng i wsp. 2022 [41]** – w opracowaniu uwzględniono niektóre niezarejestrowane terapie, a większość badań była badaniami II fazy, w których uczestniczyła relatywnie niewielka liczba pacjentów; w przypadku badania TOPAZ-1 do meta-analizy wykorzystano dane z dostępnych ówczynie abstraktów;
- **Yan i wsp. 2023 [42]** - w opracowaniu uwzględniono niektóre niezarejestrowane terapie, a większość badań randomizowanych była badaniami II fazy, w których uczestniczyła relatywnie niewielka liczba pacjentów; meta-analizy przeprowadzono zbiorczo z uwzględnieniem wszystkich badań dotyczących zastosowania immunoterapii; heterogenność populacji włączonych do badań i

uzyskanych wyników mogła wpłynąć na uzyskane rezultaty;

- **Yuan i wsp. 2022 [43]** – przegląd o krytycznie niskiej jakości metodologicznej, o charakterze opisowym, brak informacji o liczbie włączonych badań oraz szczegółów metodologicznych (jedynie fakt przeszukania kluczowych baz danych wskazuje na ich systematyczne przeszukanie).

Ograniczenia badań pierwotnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa durwalumabu:

- **Swanson i wsp. 2022 [39]:**
 - w badaniu uczestniczyli pacjenci z różnymi rakami, w tym głównie z rakiem płuc;
 - brak danych na temat dokładnego dawkowania durwalumabu – podano jedynie liczbę przyjętych cykli i skumulowaną dawkę durwalumabu;
 - jedynie 37,5% pacjentów stosowało durwalumab w ramach terapii skojarzonej (brak dokładnych danych z jakimi lekami);
 - badanie retrospektywne, brak możliwości jednoznacznego stwierdzenia czy było to badanie jednoośrodkowe czy wieloośrodkowe;
- **Wu i wsp. 2020 [40]:**
 - w badaniu uczestniczyli pacjenci z różnymi rakami, głównie z rakiem płuc;
 - brak danych na temat dokładnego dawkowania durwalumabu, większość wyników przedstawiono dla wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych łącznie;
 - badanie retrospektywne.

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

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Podstawę oceny efektywności zastosowania durwalumabu, stosowanego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatinie, w porównaniu do dotychczasowego standardu postępowania tj. chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatinie, stosowanego w skojarzeniu z placebo, w populacji dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych stanowiło randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie TOPAZ-1.
- II.** W badaniu TOPAZ-1 wykazano, że zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w porównaniu do GEM+CIS+placebo w pierwszej linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:
- **istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego – po 24 miesiącach od randomizacji w grupie leczonej durwalumabem dwukrotnie więcej pacjentów pozostało przy życiu w porównaniu z placebo;**
 - **istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby;**
 - **istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.**
- III.** Obserwowane w badaniu TOPAZ-1 korzyści kliniczne z zastosowania durwalumabu w terapii skojarzonej uzyskano **przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia**, w tym czasu do pogorszenia stanu pacjenta, a **ogólny profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji** (ryzyko zdarzeń/działań niepożądanych, w tym ciężkich, 3-4 stopnia nasilenia czy prowadzących do przerwania terapii) jak również ryzyka wystąpienia zdecydowanej większości indywidualnych zdarzeń czy działań niepożądanych **był porównywalny** zastosowaniem samej gemcytabiny+ cisplatyny+placebo. Istotną różnicę pomiędzy grupą stosującą durwalumab+GEM+CIS w porównaniu z GEM+CIS+placebo wykazano natomiast w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia, w tym niedoczynności tarczycy i zapalenia skóry/wysypki o podłożu immunologicznym. Niemniej jednak zdecydowana **większość tego typu zdarzeń cechowała się łagodnym stopniem nasilenia**, a ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznych o 3-4 stopniu nasilenia (w tym poszczególnych zdarzeń o 3-4 stopniu nasilenia) była porównywalna pomiędzy grupą leczoną durwalumabem+GEM+CIS a grupą chorych którym podawano GEM+CIS+placebo.

- IV.** Wyniki badania II fazy o akronimie MEDITREME potwierdzają wysoką skuteczność durwalumabu w leczeniu pacjentów z rozpatrywanej populacji.
- V.** Dane z referencji uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania durwalumabu potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, który wiąże się z wystąpieniem przewidywalnych działań/zdarzeń niepożądanych, najczęściej o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Pacjentów leczonych durwalumabem należy monitorować szczególnie pod kątem wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, które są typowe dla immunoterapii.
- VI.** Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, ponieważ również opierają się na wynikach badania TOPAZ-1.

Podsumowując, wykazano istotne statystycznie i klinicznie korzyści ze stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w populacji wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia i braku istotnego zwiększenia toksyczności terapii. Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w tej grupie, refundacja durwalumabu pozwoliłaby na zaspokojenie pilnej potrzeby pacjentów z rozpatrywanej populacji odnośnie dostępu do efektywnej terapii, zgodnej z zaleceniami w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych przez kluczowe światowe towarzystwa tj. ESMO, NCCN i NCI.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Wyniki przeglądu baz danych – badania pierwotne dla durwalumabu

Badanie RCT TOPAZ-1

- [1] Oh DY, Ruth He S, Qin S i wsp. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1 (8) DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
- [2] Oh DY, He AR, Qin S i wsp. A phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(4 SUPPL).
- [3] He AR, Valle JW, Lee CK i wsp. Outcomes by primary tumour location in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*, 2022, 33, S1467-S1468. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04313-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04313-7/fulltext) (sierpień 2023)
- [4] Okusaka T, Kitano M, Chen M i wsp. Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*, 2022, 33, S242.
- [5] Okusaka T, Kitano M, Chen MH i wsp. Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*, 2022, 33, S1471.
- [6] He A, Valle J, Lee C i wsp. Outcomes by primary tumour location in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*, 2022, 33, S378.
- [7] Oh DY, He AR, Qin S i wsp. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S565-S566.
- [8] Oh DY, He AR, Qin S i wsp. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S1462-S1463.
- [9] Oh DY, Chen LT, He AR i wsp. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with advanced biliary tract cancers: TOPAZ-1. *Annals of oncology*, 2019, 30, v319.
- [10] Oh DY, Chen LT, AR i wsp. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with advanced biliary tract cancers: TOPAZ-1. *Hepatology international*, 2020, 14, S296-S297.
- [11] 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). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4070?af=R (sierpień 2023)
- [12] Vogel A, Chen LT, He AR i wsp. Regional subgroup analysis of the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab (D) plus gemcitabine and cisplatin (GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4075 (sierpień 2023)
- [13] Valle JW, Qin S, Antonuzzo L i wsp. Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: a phase III study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S1457.
- [14] Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO i wsp. Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S566-S567.
- [15] Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO i wsp. Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S1470.

- [16] Bouattour M, Valle JW, Vogel A i wsp. Characterization of long-term survivors in the TOPAZ-1 study of durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4_suppl; 531-531. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.531 (sierpień 2023)
- [17] He AR, Tan BR, Suksombooncharoen T i wsp. Outcomes by antibiotic use in participants with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4_suppl; 550-550. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.550 (sierpień 2023)
- [18] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004688-30/PL> (sierpień 2023)
- [19] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03875235> (sierpień 2023)

MEDITREME

- [20] Oh DY, Lee KH, Lee DW. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;7(6):522-532.
- [21] Kim JW, Yoon J, Lee KH i wsp. Health-related quality of life in patients treated with gemcitabine/cisplatin and durvalumab ± tremelimumab in chemotherapy-naïve advanced biliary tract cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4117 (sierpień 2023)
- [22] Oh DY, Lee KH, Lee DW i wsp. Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) ± tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4520 (sierpień 2023)
- [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03046862> (sierpień 2023)

IMMUCHEC

- [24] Vogel A, Boeck S, Waidmann O i wsp. A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with CHolangio- and gallbladder Carcinoma (IMMUCHEC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S563-. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/a-randomized-phase-ii-trial-of-durvalumab-and-tremelimumab-with-gemcitabine-or-gemcitabine-and-cisplatin-compared-to-gemcitabine-and-cisplatin-in-t> [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01931-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01931-7/fulltext) (sierpień 2023)
- [25] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473574> (sierpień 2023)

B. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (różne wskazania, bezpieczeństwo)

EMA

- [26] ChPL Imfinzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2023)
- [27] Streszczenie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imfinzi-epar-medicine-overview_pl.pdf (sierpień 2023)

FDA

- [28] Ulotka Imfinzi https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761069s035lbl.pdf (sierpień 2023)
- [29] FAERS 2022 <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (sierpień 2023)
- [30] FAERS 2021 <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (sierpień 2023)
- [31] FAERS 2022 <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (sierpień 2023)
- [32] FAERS 2019 <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (sierpień 2023)
- [33] FAERS 2021 <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (sierpień 2023)

Lareb

[34] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01FF03&drug=DURVALUMAB> (sierpień 2023)

URPLWMIpB

[35] https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2022_pl.pdf (sierpień 2023)

[36] https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-10-13-january-2022_pl.pdf (sierpień 2023)

[37] https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_pl.pdf (sierpień 2023)

[38] https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac_pl.pdf (sierpień 2023)

Inne opracowania

[39] Swanson LA, Kassab I, Tsung I i wsp. Liver injury during durvalumab-based immunotherapy is associated with poorer patient survival: A retrospective analysis. *Front Oncol* 2022 Oct 24;12:984940.

[40] Wu S, Bai H, Zhang L i wsp. Cardiovascular adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: A real world study from 2018 to 2022. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022 9 Article Number 969942.

C. Przeglądy systematyczne

Z meta-analiza

[41] Feng L, Wang Y, Xu H, Yi F. Comparison of Different First-Line Systemic Therapies in Advanced Biliary Tract Cancer Based on Updated Random Controlled Trials: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2022;1720696.

[42] Yan X, Zou H, Lai Y i wsp. Efficacy and Safety of First-Line Targeted Treatment and Immunotherapy for Patients with Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023 15:1 Article Number 39.

Bez meta-analizy

[43] Yuan ZG, Zeng TM, Tao CJ. Current and emerging immunotherapeutic approaches for biliary tract cancers. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2022;21(5):440-449.

D. Wykluczone badania pierwotne

[44] Doki Y, Ueno M, Hsu. CH. Tolerability and efficacy of durvalumab, either as monotherapy or in combination with tremelimumab, in patients from Asia with advanced biliary tract, esophageal, or head-and-neck cancer. *Cancer Med.* 2022 Jul;11(13):2550-2560.

[45] Crysler OV, Yarchoan M, Furuse J i wsp. Presence and impact of antidrug antibodies (ADAs) to tremelimumab (T) or durvalumab (D) in the phase 3 HIMALAYA study of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:4 (551) Supplement

[46] Zhao J, Guo Y, Ding W i wsp. Immune checkpoint inhibitors plus capecitabine and oxaliplatin in unresectable or advanced biliary tract cancer patients: A retrospective study. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 965711.

[47] Delaye M, Assenat E, Dahan L i wsp. Durvalumab (D) plus tremelimumab (T) immunotherapy in patients (Pts) with advanced biliary tract carcinoma (BTC) after failure of platinum-based chemotherapy (CTx): Interim results of the IMMUNOBIL GERCOR D18-1 PRODIGE-57 study. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1.

[48] Boilève A, Hilmi M, Gougis P i wsp. Triplet combination of durvalumab, tremelimumab, and paclitaxel in biliary tract carcinomas: safety run-in results of the randomized IMMUNOBIL PRODIGE 57 phase II trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2021, 143, 55-63.

[49] Ioka T, Ueno M, Oh DY i wsp. Evaluation of safety and tolerability of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement 4

[50] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938612>

[51] Algaze S, Hanna DL, Azad NS i wsp. A phase Ib study of guadecitabine and durvalumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma, pancreatic adenocarcinoma, and biliary cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:4 SUPPL

- [52] Belli A, Ottaiano A, Nasti G i wsp. CITATION Study Protocol: A Prospective Study Aimed to Test the Feasibility of Neoadjuvant Immuno- and Chemo-Therapy in Locally Advanced CCA. HPB 2022 24 Supplement 1 (S453-).
- [53] Raschi E, Mazzarella A, Antonazzo IC i wsp. Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Priorities From Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. Target Onco. 2019 Apr;14(2):205-221.
- [54] Ye ZM, Xu Z, Li H, Li Q. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer. Front Public Health. 2023 Feb 10;11:1046424.
- [55] Zhao Q, Xie R, Zhong W i wsp. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial. Cost Eff Resour Alloc. 2023 Mar 1;21(1):19.
- [56] Maldonado JA, Greten TF, Monge MCB. Cost-effectiveness of gemcitabine plus cisplatin with and without durvalumab in patients with advanced cholangiocarcinoma. Journal of Clinical Oncology 2023 41:4 (498) Supplement

E. Wykluczone opracowania wtórne

- [57] Vignone A, Biancaniello F, Casadio M i wsp. Emerging therapies for advanced cholangiocarcinoma: An updated literature review. Journal of Clinical Medicine 2021 10:21 Article Number 4901.
- [58] Cheng H, Zhou D, Wang S i wsp. Orphan drugs in different countries and development of new drugs to treat biliary tract cancer. Intractable Rare Dis Res. 2021 May;10(2):146-147.
- [59] Brandi G, Rizzo A. IDH Inhibitors and Immunotherapy for Biliary Tract Cancer: A Marriage of Convenience? Int J Mol Sci. 2022 Sep 17;23(18):10869.
- [60] Manne A, Woods E, Tsung A, Mittra A. Biliary Tract Cancers: Treatment Updates and Future Directions in the Era of Precision Medicine and Immuno-Oncology. Front Oncol. 2021 Nov 15;11:768009.
- [61] Kudo M. Immuno-Oncology in Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. Oncology. 2017;93 Suppl 1:147-159.
- [62] Rizzo A, Cusmai A, Ricci AD i wsp. Combination systemic therapies with immune checkpoint inhibitors in biliary tract cancer: effective but not enough? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Apr;16(4):307-310.
- [63] Woods E, Le D, Jakka BK, Manne A. Changing Landscape of Systemic Therapy in Biliary Tract Cancer. Cancers (Basel). 2022 Apr 25;14(9):2137.
- [64] Demols NA, Bucalau AM, Mans L. The path to personalized treatment in advanced and metastatic biliary tract cancers: a review of new targeted therapies and immunotherapy. Curr Opin Oncol. 2022 Jul 1;34(4):403-411.
- [65] Sturm N, Schuhbaur JS, Hüttner F i wsp. Gallbladder Cancer: Current Multimodality Treatment Concepts and Future Directions. Cancers (Basel). 2022 Nov 14;14(22):5580.
- [66] Harding JJ, Khalil DN, Fabris L, Abou-Alfa GK. Rational development of combination therapies for biliary tract cancers. J Hepatol. 2023 Jan;78(1):217-228.
- [67] Neuzillet C, Artru P, Assenat E i wsp. Optimizing Patient Pathways in Advanced Biliary Tract Cancers: Recent Advances and a French Perspective. Target Oncol. 2023 Jan;18(1):51-76.
- [68] Merters J, Lamarca A. Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2023 Mar;78(3):652-657.
- [69] Jiang J, Diaz DA, Nuguru SP i wsp. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) in Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. Cancers (Basel). 2022 Dec 22;15(1):50.
- [70] Kassab J, Saba L, Gebrael G i wsp. Update on immunotherapy in the management of gallbladder cancer. Immunotherapy. 2023 Jan;15(1):35-42.
- [71] Moris D, Palta M, Kim C i wsp. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. CA Cancer J Clin. 2023 Mar;73(2):198-222.
- [72] Nso N, Antwi-Amoabeng D, Ulanja MB i wsp. Cardiac adverse events of immune checkpoint inhibitors in oncology patients: A systematic review and meta-analysis. World Journal of Cardiology 2020 12:11 (584-5598).
- [73] Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T i wsp. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. World J Gastroenterol. 2020 Jan 21;26(3):353-365.
- [74] Sangro B, Chan SL, Meyer T i wsp. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2020 Feb;72(2):320-341.

- [75] Fong KY, Zhao JJ, Sultana R i wsp. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. *Liver Cancer*. 2022 Aug 23;12(1):7-18.

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [76] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (sierpień 2023)
- [77] Wytyczne Cochrane Collaboration, <https://www.cochrane.org/>. (sierpień 2023).
- [78] Proponowany program lekowy „LECZENIE CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)“.
- [79] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [80] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (sierpień 2023)
- [81] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla durwalumabu opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [82] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt*. 2008.
- [83] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [84] Gajewski P. red. *Interna Szczeklika stan wiedzy na rok 2017*. Medycyna Praktyczna Kraków 2017.
- [85] Komorowski L. Nowotwory złośliwe dróg żółciowych. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/88257,nowotwory-zlosliwe-drog-zolciowych> (sierpień 2023)
- [86] <https://eurocholangionet.eu/wp-content/uploads/2022/02/CIS-GEM-Polish.pdf> (sierpień 2023)
- [87] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=348> (sierpień 2023)
- [88] ChPL Cisplatin Kabi
- [89] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> (sierpień 2023).
- [90] Krajowy Rejestr Nowotworów <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (marzec 2023)
- [91] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (sierpień 2023)
- [92] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf (sierpień 2023)
- [93] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/RPT/2020%2009%2002%20WOT%20Opdivo%20RDTL%20raport%20BIP.pdf (sierpień 2023)
- [94] <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-roku,7,15.html> (sierpień 2023)
- [95] Bobiak S, Danese MD, Lubeck DP i wsp. Survival by line of therapy of older patients with advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:497-497. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.497
- [96] Rizzo A, Ricci AD, Tober N i wsp. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Anticancer Res* 2020;40:3013-3030
- [97] Tam V, Ramjeesingh R, Burkes R i wsp. Emerging Systemic Therapies in Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer: Review and Canadian Perspective. *Curr. Oncol*. 2022, 29.
- [98] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5817> (sierpień 2023)
- [99] Domagała-Kulawik J. Inhibitory punktów kontrolnych w niedrobnokomórkowym raku płuca — ku praktyce codziennej. *Advances in Respiratory Medicine* 2018; 86, supl. III: 25–32.

- [100] PTOK Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. 2015 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (sierpień 2023)
- [101] Dudzsz- Śledź M. Poradnik dla chorych na nowotwory złośliwe leczonych immunoterapią. 2019. <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2020/04/Poradnik-immuno-onkologia.pdf> (sierpień 2023)
- [102] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J i wsp. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022, 34(2); 127-140.
- [103] Gomez-Espana M, Montes AF, Garcia-Carbonero R i wsp. SEOM Clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl oncol*, 2021 may;23(5):988-1000.
- [104] Cholangiocarcinoma Working Group. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma - Part II: Treatment. *Dig Liver Dis*. 2020 Dec;52(12):1430-1442.
- [105] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clinical Practice Guidelines, Volume 79, Issue 1*, p181-208, 2023.
- [106] Alberta Health Services. Cholangiocarcinoma And Gallbladder Cancer. Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>
- [107] NCI https://www.cancer.gov/types/liver/hp/bile-duct-treatment-pdq#_501
- [108] NCCN Hepatobiliary cancers. Version 5.2022 – styczeń 2023.
- [109] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Biliary Tract Cancers. Version 2.2023 — May 10, 2023.
- [110] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GP1_KAS.pdf
- [111] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3372376/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-des-voies-biliaires
- [112] Turati F, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Hepatoma Res* 2022;8:19. <https://hrjournal.net/article/view/4776>
- [113] Biliary Tract Cancers (BTCs) - Epidemiology Forecast – 2032. 2022 https://www.researchandmarkets.com/reports/5238591/biliary-tract-cancers-btcs-epidemiology?gclid=CjwKCAiA3pugBhAwEiwAWFzwdRmgoDgBSX6Iee11s0YGuvOc3Yqao9uTAdfwSzcXfdLGS1IWNVFamxoChCwQAvD_BwE
- [114] Baria K, De Toni EN, Yu B i wsp. World-Wide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. *Gastro Hep Advances* 2022.
- [115] https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-15-17-march-2022_en.pdf

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kody ICD-10 pod którymi klasyfikowane są nowotwory złośliwe [w tym raki] dróg żółciowych [81].....	33
Tabela 2. Standardowy schemat chemioterapii obejmujący skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną u chorych leczonych w I linii z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych [100].....	35
Tabela 3. Sposób refundacji komparatora dla durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, tj. samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną (stan na marzec 2023) [89].....	36
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu osób dorosłych z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.	39
Tabela 5. Opis metodyki badania o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19].....	42
Tabela 6. Mediana czasu obserwacji oraz odsetek zgonów w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatyna + placebo – w zależności od daty odcięcia zbierania danych [1], [7], [8].	45
Tabela 7. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatyna+placebo [1], [7], [8].	45
Tabela 8. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejne terapie nowotworowe oraz mediana czasu obserwacji w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatyna + placebo – analiza danych w zależności od regionu świata [12].	48
Tabela 9. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności od lokalizacji pierwotnego guza i regionu świata – pierwotna analiza danych [3].	50
Tabela 10. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności statusu mutacji oraz analiza częstości występowania poszczególnych mutacji w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na lokalizację guza pierwotnego czy region geograficzny [13].	50
Tabela 11. Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną – analiza danych w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym [14], [15].	51
Tabela 12. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy choroby – druga analiza danych [7], [8].	51
Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo [1], [2].	52
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo [1], [2].	55
Tabela 15. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – punkty końcowe ciągłe [1].	56
Tabela 16. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności od lokalizacji pierwotnego guza [3].	57
Tabela 17. Mediana czasu trwania kontroli choroby w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z terapią skojarzoną gemcytabina + cisplatyna + placebo – analiza danych w subpopulacjach pacjentów ze względu na status choroby w momencie randomizacji [4], [5].	58

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - analiza danych w zależności od wyjściowego statusu choroby [4], [5].....	58
Tabela 19. Czas do pogorszenia stanu chorego w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo - HR [95% CI] dla porównania mediany czasu do pogorszenia stanu chorego w grupie badanej vs w grupie kontrolnej; wynik HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania durwalumabu [11].....	59
Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo, z długim przeżyciem całkowitym, w porównaniu z ogólną populacją pacjentów uczestniczących w badaniu TOPAZ-1 [16].	61
Tabela 21. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od jednoczesnego stosowania antybiotyków, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – pierwotna analiza danych [17].	62
Tabela 22. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo [1], [2].	63
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenie niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia, występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup [1].....	64
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenie niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia, występujące z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [1].	67
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia, występujące z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [1].....	70
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia [1], [14], [15].....	71
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia [1], [14], [15].	72
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – czas do pierwszego wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym [14], [15].	74
Tabela 29. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych leczonych durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w porównaniu z GEM+CIS+placebo – druga analiza danych (25.02.2022 roku) [7], [8].	75
Tabela 30. Efekty stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych [24].	78
Tabela 31. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w analizowanym wskazaniu.	111
Tabela 32. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w pierwszej linii leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> (20.03.2023 roku).	112
Tabela 33. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 20.03.2023 roku).	113
Tabela 34. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	116

Tabela 35. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.....	117
Tabela 36. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], na podstawie danych z referencji [1].....	134
Tabela 37. Kolejne terapie przeciwnowotworowe stosowane w badaniu o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], po zakończeniu leczenia badanymi schematami, na podstawie danych z referencji [1].	135
Tabela 38. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie MEDITREME [20]-[23], na podstawie danych z referencji [20].	136
Tabela 39. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie IMMUCHEC [24]-[25], na podstawie danych z referencji [24].	137
Tabela 40. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Swanson i wsp. 2022 [39].....	137
Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Wu i wsp. 2020 [40].	139
Tabela 42. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.	141
Tabela 43. Skuteczność kliniczna w grupie leczonej durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w badaniu MEDITREME, w populacji pacjentów leczonych w I linii z powodu raka dróg żółciowych [20].	142
Tabela 44. Tabela 45. Profil bezpieczeństwa w grupie leczonej durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w badaniu MEDITREME, w populacji pacjentów leczonych w I linii z powodu raka dróg żółciowych [20].	146
Tabela 46. Efekty stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych [24].	148
Tabela 47. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi® (durwalumab) [26].	153
Tabela 48. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z tremelimumabem [26].....	155
Tabela 49. Zestawienia sygnałów dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu z bazy FAERS (różne wskazania).	171
Tabela 50. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem durwalumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 14 marca 2023 roku [34].	172
Tabela 51. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem durwalumabu, zgłoszone do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> za pośrednictwem VigiBase do dnia 14 marca 2023 roku [34].	173
Tabela 52. Komunikaty z zaleceniami PRAC, dotyczącymi dodania nowych treści w ChPL Imfinzi® jak również ulotce dla pacjentów opublikowane na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.	174
Tabela 53. Analiza ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych poszczególnymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, z powodu raka [40].	177
Tabela 54. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z rakiem dróg żółciowych.	179
Tabela 55. Ranking wg SUCRA dla przeżycia całkowitego, dla poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [41].	180
Tabela 56. Ranking wg SUCRA dla przeżycia wolnego od progresji choroby, dla poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [41].....	181
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19].	187
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie MEDITREME [20]-[23].	187
Tabela 59. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	188
Tabela 60. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	189
Tabela 61. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	194
Tabela 62. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	197

Tabela 63. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [79].	197
Tabela 64. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [89].	198
Tabela 65. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	198
Tabela 66. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [83].	199
Tabela 67. Formularz ekstrakcji danych z badań.	201

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®), stosowanego w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych chorych z rakiem dróg żółciowych.	114
---	-----

Spis rysunków

Rysunek 1. Przeżycie całkowite dla porównania durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs placebo+gemcytabina+cisplatyna, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych; analiza wyników badania TOPAZ-1, w momencie odcięcia zbierania danych 11 sierpnia 2021 roku (analiza pierwotna) [1].	47
Rysunek 2. Wykresy drzewkowe (<i>forest-plots</i>) przedstawiające wyniki dla przeżycia całkowitego w różnych subpopulacjach pacjentów z rakiem dróg żółciowych, leczonych durwalumabem i placebo, dodanymi do gemcytabiny i cisplatyny, wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby – pierwotna analiza danych. ECOG – (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) - skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową, PD-L1 - ligand programowanej śmierci komórki typu 1; TAP – TAP – (ang. <i>tumor area positivity</i>) dodatni obszar guza (odsetek komórek nowotworowych i / lub odpornościowych z barwieniem PD-L1 o dowolnej intensywności); Durva – durwalumab, Cis – cisplatyna; Gem – gemcytabina [1], [3], [4], [5], [12].	48
Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania durwalumab+gemcytabina+cisplatyna vs placebo+gemcytabina+cisplatyna, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych; analiza wyników badania TOPAZ-1, w momencie odcięcia zbierania danych 11 sierpnia 2021 roku [1].	53
Rysunek 4. Wykresy drzewkowe (<i>forest-plots</i>) przedstawiające wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w różnych subpopulacjach pacjentów z rakiem dróg żółciowych, leczonych durwalumabem i placebo, dodanymi do gemcytabiny i cisplatyny, wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby. ECOG – (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) - skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową, PD-L1 - ligand programowanej śmierci komórki typu 1; TAP – TAP – (ang. <i>tumor area positivity</i>) dodatni obszar guza (odsetek komórek nowotworowych i / lub odpornościowych z barwieniem PD-L1 o dowolnej intensywności); Durva – durwalumab, Cis – cisplatyna; Gem – gemcytabina [1], [3], [4], [5].	54

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu osób dorosłych z rakiem dróg żółciowych.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [76] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [80]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 marca 2023 roku, a przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony.

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

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

leczniczy Imfinzi®) stosowanego w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących linii leczenia - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas szerokiego wyszukiwania badań dla durwalumabu zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem badań, komparatora i punktów końcowych.

Tabela 31. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w analizowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>((biliary OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm)) OR Cholangiocarcinoma OR BTC OR CCA</i>
AND	
Interwencja wnioskowana: – durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) stosowany z gemcytabiną i cisplatyną	<i>Durvalumab OR Imfinzi OR MEDI4736 OR MEDI-4736</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – gemcytabina+cisplatyna (+placebo)	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka - opracowania (badania) wtórne i badania pierwotne	<i>baza Embase: AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</i> W przeszukiwanych bazach, z uwagi na niewielką liczbę wyników nie stosowano filtrów odnoszących się do opracowań wtórnych i badań pierwotnych.
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 32. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w pierwszej linii leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych: PubMed, Embase oraz Cochrane (20.03.2023 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Interwencja - durwalumab				
#1	<i>Durvalumab OR Imfinzi OR MEDI4736 OR MEDI-4736^{1,3} 'durvalumab'/exp OR durvalumab OR 'imfinzi'/exp OR imfinzi OR 'medi4736'/exp OR medi4736 OR 'medi 4736'/exp OR 'medi 4736'²</i>	1 400	9 413	1 031
Populacja				
#2	<i>(biliary OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm)^{1,2,3}</i>	87 005	162 822	5 066
#3	<i>Cholangiocarcinoma OR BTC OR CCA^{1,2,3}</i>	31 673	65 899	5 111
#4	#2 OR #3	103 037	189 218	9 275
Interwencja + populacja – szerokie wyszukiwania				
#5	#1 AND #4	34	162*	50
#6	#5[^]	33	162	-

baza Cochrane: Word variations have been searched.

*AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

[^]języki: English, Polish

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne TOPAZ-1 [1]-[19], w którym porównywano zastosowanie durwalumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących durwalumabu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) w leczeniu raka dróg żółciowych. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*, a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 33. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 20.03.2023 roku).

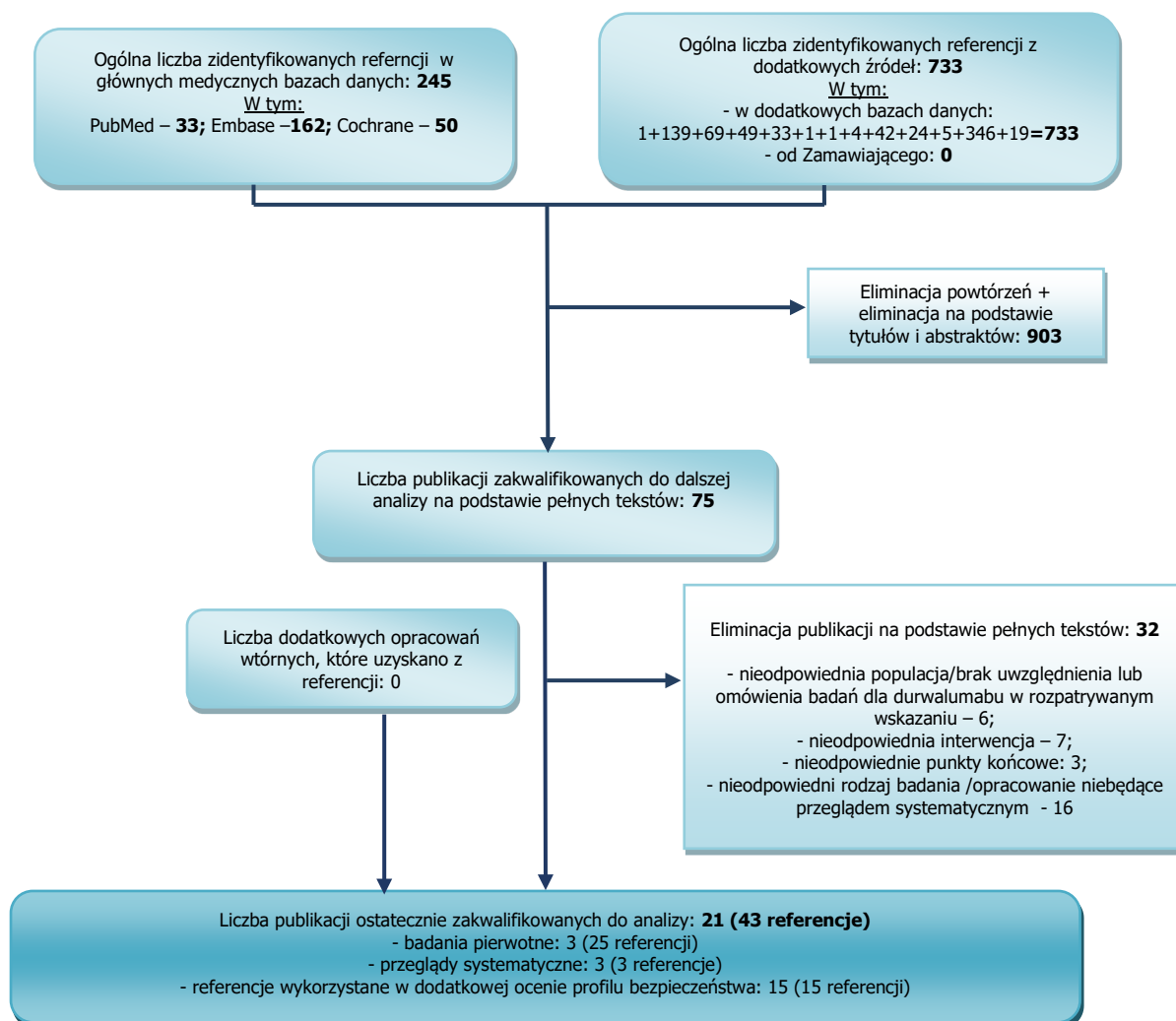
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>durvalumab</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>durvalumab</i>	1
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>durvalumab</i>	139
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>durvalumab</i>	69
Health Canada (HC)	#1	<i>durvalumab</i>	49
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>durvalumab</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>durvalumab</i>	33
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>durvalumab AND biliary</i>	1
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>durvalumab</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>durvalumab</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>durvalumab</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>durvalumab</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	<i>Durvalumab</i>	4
	#2	<i>durvalumab</i>	
	#3	<i>Imfinzi</i>	
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>durvalumab AND (biliary OR cholangiocarcinoma)</i>	42
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>durvalumab AND (biliary OR cholangiocarcinoma)</i>	24
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>durvalumab AND (biliary OR cholangiocarcinoma)</i>	5
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>durvalumab AND biliary</i>	346
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>durvalumab AND biliary</i>	19

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

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

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – durwalumab



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®), stosowanego w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych chorych z rakiem dróg żółciowych.

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

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], uwzględniające porównanie durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem placebo stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, z nieoperacyjnym [nieresekcyjnym], miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym [przerzutowym] rakiem dróg żółciowych;
- 2 badania dodatkowe, o niższej wiarygodności, uwzględniające zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w rozpatrywanej populacji pacjentów: MEDITREME [20]-[23]

i IMMUCHEC [24]-[25];

- 3 przeglądy systematyczne, w tym:
 - 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Feng i wsp. 2022 [41] oraz Yan i wsp. 2023 [42];
 - 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy: Yan i wsp. 2022 [43];
- 15 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa durwalumabu, w tym:
 - charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Imfinzi® [26], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [27], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Imfinzi® zamieszczoną na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [28], dane dotyczące potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu (niezależnie od wskazania) zidentyfikowane dzięki systemowi FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), zamieszczone na stronie agencji FDA [29]-[33], dane ze strony internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [34], komunikaty z zaleceniami *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) umieszczonych na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) [35]-[38];
 - dwa badania retrospektywne, które nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy: Swanson i wsp. 2022 [39] oraz Wu i wsp. 2020 [40].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

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

Tabela 34. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
P (populacja)	Nieodpowiednie wskazania, brak uwzględnienia badań dla durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu (tylko rak płuc)	[72]
	Brak uwzględnienia zastosowania durwalumabu w rozpatrywanym wskazaniu	[73], [74], [75]
I (interwencja)		-
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)		-
S (rodzaj badania)	Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym	[57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71]
Wykluczone badania pierwotne		
P (populacja)	Nieodpowiednia linia leczenia, durwalumab stosowany w nieodpowiedniej terapii skojarzonej, różne wskazania	[44]
	Brak uwzględniania chorych z rakiem dróg żółciowych	[45]
I (interwencja)	Brak zastosowania wnioskowanej interwencji w odpowiedniej terapii skojarzonej	[46], [47], [48], [49], [50], [51]
	Brak wyodrębnienia wyników dla durwalumabu, brak uwzględnienia rozpatrywanego wskazania	[53]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)	Nieodpowiednie punkty końcowe – analizy kosztowe	[54], [55], [56]
S (rodzaj badania)	Tylko protokół badania, brak wyników	[52]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Imfinzi® (durwalumab) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [81].

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

Tabela 35. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19]</p>	<p>Badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe (105 ośrodków w 17 krajach), z podwójnym zamaskowaniem, z grupami równoległymi, typu IIA[^] (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – rekrutacja pacjentów: kwiecień 2019- grudzień 2020.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca, Merck.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, wcześniej nieleczeni.</p> <p><u>Grupa badana:</u> durwalumab+gemcytabina +cisplatiną, N=341. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo+gemcytabina +cisplatiną, N=344.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną było podawany dożylnie w 21-dniowych cyklach, do 8 cykli. Durwalumab był podawany w dniu 1. każdego z 21 dniowych cykli w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną (1000 mg/m²) i cisplatiną (25 mg/m²), które były podawane 1 i 8 dnia każdego cyklu. Po 8 cyklach kontynuowano stosowanie</p>	<p>Leczenie durwalumabem kontynuowano do czasu klinicznej progresji choroby lub progresji w badaniach obrazowych (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub do nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub spełnienia innych kryteriów przerwania terapii. Pacjenci ze stabilizacją choroby po początkowej progresji choroby mogli kontynuować leczenie za zgodą</p>	<p>W momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2/341 pacjentów z grupy badanej nie otrzymało durwalumabu a 275 (80,6%) przerwało terapię durwalumabem, w tym: 190 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 43 z powodu subiektywnej progresji choroby, 20 z powodu zdarzeń niepożądanych, 13 z powodu własnej decyzji, 1 z powodu poważnych naruszeń protokołu, 1 z 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - obiektywne odpowiedź na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - wskaźnik kontroli choroby; - ocena skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w ocenie badacza; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat w momencie wizyt przesiewowych; w przypadku pacjentów w wieku < 20 lat z Japonii wymagana była zgoda rodzica i/lub prawnego reprezentanta; - histologicznie potwierdzony, nieresekcyjny zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych, w tym rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych lub wewnątrzwątrobowych i rak pęcherzyka żółciowego; - pacjenci wcześniej nieleczeni w przypadku nieresekcyjnej lub przerzutowej choroby w momencie początkowej diagnozy; - pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby > 6 miesięcy po operacji z zamiarem wyleczenia oraz > 6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego (chemioterapia i/lub promieniowanie), jeśli było podawane; - stan sprawności w skali WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1 w momencie rekrutacji; - co najmniej 1 zmiana, która kwalifikuje się jako docelowa zmiana (TL) wg kryteriów RECIST 1.1 na początku badania;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>durwalumabu w monoterapii co 4 tygodnie.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną było podawane w 21-dniowych cyklach, do 8 cykli. Placebo podawano w dniu 1. każdego z 21 dniowych cykli w skojarzeniu z gemcytabiną (1000 mg/m²) i cisplatyną (25 mg/m²), które były podawane 1 i 8 dnia każdego cyklu. Po 8 cyklach kontynuowano stosowanie placebo w monoterapii co 4 tygodnie.</p>	<p>lekarza i swoją własną.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - w momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) mediana okresu leczenia wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: 0,1 do 24,5 miesiąca) w grupie stosującej durwalumab i 5,8 miesiąca (zakres: 0,2 do 21,5 miesiąca) w grupie stosującej placebo.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> - w momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca [95% CI: 14,8; 17,7] w grupie leczonej durwalumabem i 15,9 miesiąca [95% CI: 14,9;</p>	<p>powodu wyzdrowienia, 7 z innych powodów. - 2 pacjentów z grupy kontrolnej nie otrzymało terapii; - 322 (93,6%) pacjentów przerwało terapię placebo w grupie kontrolnej, w tym: 238 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 46 z powodu subiektywnej progresji choroby, 18 z powodu zdarzeń niepożądanych, 16 z powodu własnej decyzji, 1 pacjent wyzdrowiał, 3 z innych powodów.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną, w tym między innymi inne przeciwciała anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1 i anty-PD-L2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych; - odpowiednia funkcja narządów i szpiku kostnego, zgodnie z poniższą definicją: <ul style="list-style-type: none"> -- hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl; -- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; -- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; -- stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 2,5 \times$ górnej granicy normy (GGN); nie dotyczy to pacjentów z potwierdzonym zespołem Gilberta, którzy będą przyjmowani po konsultacji z lekarzem; -- aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginowa (AST) $\leq 2,5 \times$ GGN; -- zmierzony klirens kreatyniny (CL) >50 ml/min lub obliczony klirens kreatyniny (CL) >50 ml/min metodą Cockcroft-Gault (na podstawie rzeczywistej masy ciała); - spodziewana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni; <ul style="list-style-type: none"> - masa ciała > 30 kg; - płeć męska li/lub żeńska; - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Pacjenci musieli dostarczyć ostatnią biopsję guza lub dostępną, niebarwioną, archiwalną próbkę tkanki guza w ilości wystarczającej do analizy (pobranej ≤ 3 lata przed badaniem przesiewowym).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			16,9] w grupie stosującej placebo.			<p>Zmiany nowotworowe, które mają być użyte do biopsji, nie powinny być tymi, które zostały były określona jako zmiany docelowe wg RECIST, chyba że nie ma innych zmian nadających się do biopsji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rak brodawki Vatera; - allogeniczny przeszczep w przeszłości; - czynne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym nieswoiste zapalenie jelit [np. zapalenie okrężnicy lub choroba Leśniowskiego-Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], toczeń rumieniowaty układowy, zespół sarkoidozy lub Zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka itp.]). <p>Następujące wyjątki od tego kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- pacjenci z bielactwem lub łysieniem; -- pacjenci z niedoczynnością tarczycy (np. po zespole Hashimoto) ustabilizowani w wyniku przyjmowania hormonalnej terapii zastępczej; -- każda przewlekła choroba skóry, która nie wymaga leczenia ogólnoustrojowego; -- pacjenci bez czynnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat mogli zostać włączeni po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; -- pacjenci z celiakią kontrolowaną samą dietą;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - niekontrolowana współistniejąca choroba, w tym między innymi trwająca lub czynna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie, niestabilna dusznica bolesna, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, czynna śródmiąższowa choroba płuc (ILD), poważne przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe związane z biegunką lub chorobą psychiczną/sytuacjami społecznymi, które ograniczają przestrzeganie wymagań dotyczących badania, znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zmniejszają zdolność pacjenta do wyrażenia świadomej pisemnej zgody; - w przeszłości inny pierwotny nowotwór złośliwy z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> -- nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia i bez znanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; -- odpowiednio leczony nieczerniakowy rak skóry lub <i>lentigo maligna bez objawów choroby</i>; -- odpowiednio leczony rak in situ bez objawów choroby; - w przeszłości rak opon mózgowo-rdzeniowych; - w przeszłości aktywny pierwotny niedobór odporności; - aktywna infekcja, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca wywiad kliniczny, badanie przedmiotowe i wyniki badań radiologicznych oraz badanie gruźlicy zgodnie z lokalną praktyką), wirusowe

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>zapalenie wątroby typu B (obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg] i/lub anty-HBcAb z wykrywalnym DNA wirusa zapalenia wątroby typu B [HBV] ≥ 10 IU/ml), zapalenie wątroby typu C lub ludzki wirus niedoboru odporności (dodatnie przeciwciała HIV 1/2). Kwalifikują się pacjenci z przebyłym lub uleczonym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał przeciwko rdzeniu wirusa zapalenia wątroby typu B [anty-HBc] i brak HBsAg). Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV) kwalifikują się w przypadku uzyskania ujemnego wyniku testy na obecność RNA HCV;</p> <p>- jakkolwiek utrzymująca się toksyczność wg NCI Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) stopnia ≥ 2 z powodu wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych określonych w kryteriach włączenia;</p> <p>-- pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 byli oceniani indywidualnie dla każdego przypadku po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie;</p> <p>-- pacjenci z nieodwracalną toksycznością, co do której nie można zasadnie oczekiwać zaostrzenia leczenia durwalumabem, mogą zostać włączeni do badania wyłącznie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego (w tym bezobjawowa i odpowiednio leczona choroba). Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu podczas badania przesiewowego powinni mieć MRI (preferowane) lub tomografię komputerową mózgu, najlepiej z dożylnym kontrastem, przed włączeniem do badania; - znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku. <p><i>Wcześniejsze terapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakkolwiek jednoczesna chemioterapia, badanymi lekami, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. Jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza) jest dopuszczalne; - radioterapia, w tym radioterapia paliatywna, nie jest dozwolona przed badaniem, z wyjątkiem radioterapii stosowanej w ramach leczenia uzupełniającego; - otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Należy pamiętać, że pacjenci, jeśli zostali włączeni, nie powinni otrzymywać żywej szczepionki podczas otrzymywania badanych leków i do 30 dni po ostatniej dawce badanych leków; - poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Należy zauważyć, że niewielka operacja izolowanych zmian z zamiarem paliatywnym jest dopuszczalna, jeśli

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>wykonane więcej niż 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy otrzymali wcześniej terapię immunologiczną, w tym m.in. inne anty-PD-1, anty PD-L1 lub anty CTLA-4; - wcześniejsza terapia lokoregionalna, taka jak radioembolizacja; - stosowanie leków immunosupresyjnych aktualnie lub w ciągu 14 dni przed pierwszym dawkę durwalumabu. <p>Następujące wyjątki od tego kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- donosowe, wziewne lub miejscowe steroidy lub miejscowe wstrzyknięcia steroidów (np. wstrzyknięcie dostawowe); -- ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika; -- steroidy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja w tomografii komputerowej). <p><i>Wcześniejsze/jednoczesne doświadczenie w badaniach klinicznych</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w innym badaniu klinicznym z badanym lekiem prowadzonym w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - poprzednie przypisanie do grupy leczonej badanym produktem w niniejszym badaniu; - jednoczesne włączenie do innego badania klinicznego, chyba że jest to badanie obserwacyjne (nieinterwencyjnego) lub w okresie obserwacji po badaniu interwencyjnym; - wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>durwalumabu, niezależnie od przydziału do ramienia terapeutycznego.</p> <p><i>Inne kryteria wykluczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki w ciąży lub karmiące piersią lub pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku reprodukcyjnym, którzy nie chcą stosować skutecznej kontroli urodzeń od badań przesiewowych do 180 dni po ostatniej dawce gemcytabiny z cisplatyną lub 90 dni po ostatniej dawce durwalumab/placebo w monoterapii; - orzeczenie Badacza, że pacjent nie powinien brać udziału w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne, aby pacjent przestrzegał procedur badania, ograniczenia i wymagania. <i>Badania genetyczne (opcjonalnie)</i>. Kryteria wykluczenia z udziału w opcjonalnym badaniu genetycznym: - przebyty allogeniczny przeszczep szpiku kostnego; - transfuzja krwi pełnej bez leukocytów w ciągu 120 dni od pobrania materiału genetycznego.
<p>Badanie o akronimie MEDITREME [20]-[23]</p>	<p>Badanie II fazy, randomizowane, jednośrodkowe (ośrodek w Korei - Seulu), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA[^] (rodzaj testowanej hipotezy: <i>brak, badanie o charakterze eksploracyjnym</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych, wcześniej nieleczeni.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> tremelimumab+durwalumab+chemioterapia (gemcytabina +cisplatyna), N=47.</p>	<p>Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wystąpienia nietolerowanej toksyczności lub wycofania się pacjenta. Tremelimumab podawano maksymalnie</p>	<p>Dwóch pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię i durwalumab zostało wykluczonych, ponieważ nie przeszli badania przesiewowego. Dwóch pacjentów w grupie chemioterapii, a</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - obiektywna odpowiedź na leczenie (kryteria RECIST 1.1).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - wskaźnik kontroli choroby; - czas trwania odpowiedzi na leczenie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci wcześniej nieleczeni, w wieku 18 lat i starsi, z histologicznie potwierdzonym nieresekcyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych, pęcherzyka żółciowego lub z rakiem brodawki Vatera, z co najmniej jedną zmianą mierzalną, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1; - przewidywana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania – rekrutacja pacjentów: marzec 2017-luty 2020.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca, Merck i grant z National Research Foundation of Korea (grant 2021R1A2C2007430).</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p><u>Grupa badana II:</u> chemioterapia a następnie chemioterapia+ durwalumab+tremelimumab, N=32.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> durwalumab+chemioterapia (gemcytabina +cisplatyna), N=47.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Wszyscy pacjenci otrzymywali gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała plus cisplatynę w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. i 8. co 3 tygodnie. Początkowo wszyscy pacjenci zostali włączeni do grupy chemioterapii, a następnie chemioterapii z durwalumabem i tremelimumabem i otrzymywali durwalumab w dawce 1120 mg i tremelimumab w dawce 75 mg w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, począwszy od drugiego cyklu. Po rejestracji protokół został zmieniony w grudniu 2017 r., aby dodać chemioterapię stosowaną wraz durwalumabem z tremelimumabem lub bez. W</p>	<p>przez cztery cykle.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - brak danych.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 48,2 miesiąca (IQR 41,5–49,4) dla chemioterapii, a następnie chemioterapii z durwalumabem i tremelimumabem, 26,6 miesiąca (19,0–27,9) dla chemioterapii z durwalumabem i 24,2 miesiąca (20,7–31,7) w grupie chemioterapii + durwalumab i tremelimumab.</p>	<p>następnie chemioterapii plus durwalumab i tremelimumab została wykluczonych z oceny skuteczności z powodu cofnięcia zgody na udział w badaniu przed pierwszą oceną odpowiedzi guza. Ci pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa. Ogółem do analizy skuteczności włączono 124 (97%) ze 128 pacjentów (30 w grupie otrzymującej chemioterapię, a następnie chemioterapię plus durwalumab i tremelimumab, 47 w grupie chemioterapii plus durwalumab i 47 w grupie chemioterapii plus durwalumab i tremelimumab).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - analiza biomarkerów genetycznych; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiednia funkcja narządów i szpiku kostnego; - świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci otrzymujących leczenie immunosupresyjne powyżej równoważnej dawki prednizonu 10 mg na dobę; - czynna lub przebyta w ciągu ostatnich 2 lat choroba autoimmunologiczna oraz niekontrolowane choroby współistniejące (czynne zakażenie, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, dusznica bolesna, arytmia, śródmiąższowa choroba płuc, gruźlica płuc, lub zapalenie wątroby typu B lub C). <p>Dozwolona była wcześniejsza ekspozycja na chemioterapię adjuwantową; jednakże pacjenci, którzy otrzymali ostatnią dawkę chemioterapii uzupełniającej w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania, zostali wykluczeni.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>obu tych grupach pacjenci otrzymywali durwalumab w dawce 1120 mg w 1. dobie od pierwszej cyklu a w grupie chemioterapii plus durwalumab i tremelimumab pacjenci otrzymywali także tremelimumab w dawce 75 mg w 1. dniu od pierwszego cyklu. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wystąpienia nietolerowanej toksyczności lub wycofania się pacjenta. Tremelimumab podawano maksymalnie przez cztery cykle.</p>		<p>W momencie odcięcia zbierania danych (22 marca 2021 r.; koniec okresu obserwacji) 20 (16%) pacjentów otrzymywało badane leczenie bez progresji choroby (dwóch [7%] z 30 w grupie otrzymującej chemioterapię, a następnie chemioterapię plus durwalumab i tremelimumab, dziesięciu [21%] z 47 w grupie chemioterapii z durwalumabem i ośmiu [17%] z 47 w grupie chemioterapii z durwalumabem i tremelimumabem), a 87 (70%) ze 124 pacjentów zmarło.</p>		
Badanie o akronimie IMMUCHEC [24]-[25]	Badanie II fazy, randomizowane, wieloośrodkowe (16 ośrodków w Niemczech), otwarte, z grupami równoległymi,	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, wcześniej nieleczeni.	Brak danych.	Brak danych.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - obiektywna odpowiedź na leczenie.	<u>Kryteria włączenia (na podstawie danych ze strony rejestru badań klinicznych):</u> - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu, oraz podpisane oświadczenie dotyczące ochrony danych osobowych; - wiek ≥ 18 lat;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>typu IIA[^] (rodzaj testowanej hipotezy: <i>badanie typu proof-of-concept</i>).</p> <p>Badanie częściowo opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – brak danych.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: brak możliwości oceny z uwagi na fakt, że wyniki badania przedstawiono jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.</p>	<p>Grupa badana I: Durwalumab + tremelimumab + gemcytabina, N=22;</p> <p>Grupa badana II: durwalumab+ tremelimumab+ gemcytabina+cisplatyna, N=22;</p> <p>Grupa kontrolna: gemcytabina+cisplatyna; N=35;</p> <p>Grupa badana III: durwalumab + tremelimumab (1x) + gemcytabina + cisplatyna, N=30;</p> <p>Grupa badana IV: durwalumab + gemcytabina + cisplatyna, N=29.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: Durwalumab 1,5 g, co 3 tygodnie + tremelimumab 75 mg co 3 tygodnie + gemcytabina 1000 mg/m², Grupa badana II: durwalumab 1,5 g co 3 tygodnie + 4x tremelimumab 75 mg co 3 tygodnie + gemcytabina</p>			<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - przeżycie całkowite (OS); - jakość życia; - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - histologicznie udokumentowane rozpoznanie raka dróg żółciowych lub raka pęcherzyka żółciowego oraz dostępna tkanka guza (blok lub co najmniej 4 szkiełka) do badań translacyjnych; - stan sprawności w skali ECOG ≤ 1; - co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - odpowiednia czynność szpiku kostnego i nerek, w tym: hemoglobina ≥ 9,0 g/dl; bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 1,5 x 10⁹/l; liczba płytek krwi ≥ 100 x 10⁹/l; kreatynina ≤ 1,5 x górna granica normy; - obliczony klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min określony za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta (na podstawie rzeczywistej masy ciała); - odpowiednia czynność wątroby, w tym: bilirubina całkowita ≤ 2x górna granica normy; poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej ≤ 5 x górna granica normy; czas protrombinowy ≥ 60%; albumina ≥ 30 g/l; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczem lub surowicą w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania; lub dowody na stan pomenopauzalny. Kobiety będą uważane za pomenopauzalne, w przypadku braku miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania dotyczące wieku: Kobiety w wieku poniżej 50 lat będą uważane za pomenopauzalne, jeśli nie będą miesiączkować przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>1000 mg/m² +cisplatyna 25 mg/m²; Grupa kontrolna: gemcytabina+cisplatyna; N=35; Grupa badana III: durwalumab 1,5 g co 3 tygodnie + tremelimumab (1x) 300 mg + gemcytabina + cisplatyna; Grupa badana IV: Durwalumab 1,5 g co 3 tygodnie gemcytabina + cisplatyna.</p>				<p>leczenia egzogennymi hormonami i jeśli ich poziom hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego mieści się w zakresie po menopauzie dla danej instytucji lub zostały poddane chirurgicznej sterylizacji (obustronne wycięcie jajników lub histerektomia). Kobiety w wieku ≥50 lat można uznać za pomenopauzalne, jeśli nie miały miesiączki przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu stosowania wszystkich egzogennych terapii hormonalnych, miały menopauzę wywołaną promieniowaniem z ostatnią miesiączką >1 rok temu, miały menopauzę wywołaną chemioterapią z ostatnią miesiączką miesiączki > 1 rok temu lub zostały poddane chirurgicznej sterylizacji (obustronne wycięcie jajników, obustronne wycięcie jajników lub histerektomia); - chęć i zdolność do przestrzegania protokołu przez cały czas trwania badania, w tym wizyt w szpitalu w celu leczenia oraz zaplanowanych wizyt kontrolnych i badań.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - jednoczesne włączenie do innego badania klinicznego, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub w okresie obserwacji badania interwencyjnego; - udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; - wcześniejsza immunoterapia lub stosowanie innych badanych leków, w tym wcześniejsze leczenie przeciwciałami</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>przeciwko PD-1, PD-L1, anty-CTLA-4, terapeutycznymi szczepionkami przeciwnowotworowymi;</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza chemioterapia gemcytabiną, cisplatyną i (lub) kapecytabiną (wyjątek: gemcytabina, cisplatyna i (lub) kapecytabina w leczeniu uzupełniającym, ostatnia infuzja musiała nastąpić ≥ 6 miesięcy przed randomizacją); - jakkolwiek utrzymująca się toksyczność stopnia ≥ 2 wg NCI CTCAE z poprzedniej terapii przeciwnowotworowej z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych określonych w kryteriach włączenia; - pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 byli oceniani indywidualnie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; - pacjenci z nieodwracalną toksycznością, co do której nie można zasadnie oczekiwać zaostżenia leczenia durwalumabem lub tremelimumabem, mogą zostać włączeni do badania wyłącznie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; - jakkolwiek jednoczesna chemioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. Jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza) jest dopuszczalne. <p>Uwaga: Dopuszczalne jest miejscowe leczenie izolowanych zmian z zamiarem paliatywnym (np. miejscowa radioterapia).</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie radioterapią ponad 30% szpiku kostnego lub szerokim polem

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>promieniowania w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki badanych leków;</p> <ul style="list-style-type: none"> - poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu (IMP) przed rozpoczęciem badania, a pacjenci muszą wyzdrowieć ze skutków poważnego zabiegu chirurgicznego. Uwaga: Dopuszczalne są miejscowe, nieduże operacje chirurgiczne w celach paliatywnych (np. operacja izolowanych zmian, przezskórny drenaż dróg żółciowych lub stentowanie dróg żółciowych); - w przeszłości allogeniczny przeszczep narządu; - czynne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym choroby zapalne jelit [np. zapalenie okrężnicy lub choroba Leśniowskiego-Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], celiakia, toczeń rumieniowaty układowy, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka itp.]). Następujące wyjątki od tego kryterium: Pacjenci z bielactwem lub łysieniem; - pacjenci z niedoczynnością tarczycy (np. po zespole Hashimoto) stabilni po hormonalnej terapii hormonalnej; - każda przewlekła choroba skóry, która nie wymaga leczenia ogólnoustrojowego;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci bez czynnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat mogą zostać włączeni, ale tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; - niekontrolowana współistniejąca choroba, w tym między innymi trwająca lub czynna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie, niestabilna dusznica bolesna, zaburzenia rytmu serca, śródmiąższowa choroba płuc, poważne przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe związane z biegunką lub choroba psychiczna/sytuacje społeczne, które mogłyby ograniczać zgodność z wymaganiami dotyczącymi badania, znacznie zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub upośledzać zdolność pacjenta do wyrażenia świadomej pisemnej zgody; - w przeszłości inny pierwotny nowotwór złośliwy z wyjątkiem: nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia i bez znanej czynnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką badanych leków i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; - odpowiednio leczony nieczerniakowy rak skóry lub <i>lentigo maligna</i> bez objawów choroby; - odpowiednio leczony rak in situ bez objawów choroby; - historia raka opon mózgowo-rdzeniowych; - przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>podczas badań przesiewowych powinni mieć wykonane CT/MRI mózgu przed włączeniem do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - historia aktywnego pierwotnego niedoboru odporności; - aktywna infekcja, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca wywiad kliniczny, badanie przedmiotowe i wyniki radiografii oraz badanie gruźlicy zgodnie z lokalną praktyką), wirusowe zapalenie wątroby typu B (znany dodatni wynik na obecność antygenu powierzchniowego HBV [HBsAg]), wirusowe zapalenie wątroby typu C lub ludzki wirus niedoboru odporności (dodatnie przeciwciała HIV 1/2). Kwalifikują się pacjenci z przebyłym lub uleczonym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał przeciwko rdzeniu wirusa zapalenia wątroby typu B [anty-HBc] i brak HBsAg). <p>Pacjenci z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (HCV) kwalifikują się tylko wtedy, gdy mają ujemny wynik testu na obecność RNA HCV;</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki durwalumabu lub tremelimumabu.
Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa durwalumabu						
Swanson i wsp. 2022 [39]	Badanie retrospektywne, obserwacyjne (brak danych na temat liczby ośrodków), typu IVC^.	Pacjenci z różnymi rakami leczeni durwalumabem, N=112. Brak dokładnych danych na temat dawkowania	<u>Mediana okresu leczenia durwalumabem i obserwacji:</u> 422 dni (zakres: 4-1463 dni).	Nie dotyczy	- odsetek pacjentów z uszkodzeniem wątroby; - ocena uszkodzenia wątroby na podstawie wyników prób	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci (≥18 lat) leczeni durwalumabem pomiędzy 1.01.2016 a 14.07.2020, których dane znajdowały się w elektronicznej bazie danych Michigan

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – pacjenci leczeni od 1 stycznia 2016 roku do 14 lipca 2020 roku.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>durwalumabu; podano jedynie, że mediana skumulowanej dawki durwalumabu wynosiła 7500 mg [zakres: 600-51000 mg], a mediana liczby infuzji wynosiła 9 [zakres: 1-34]</p>			<p>wątrobowych zgodnie z kryteriami Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN); dodatkowo panel 3 ekspertów ocenił związek każdego przypadku z zastosowanym leczeniem;</p> <p>- ocena wpływu uszkodzenia wątroby na przeżycie pacjentów i przerzuty do wątroby;</p> <p>- czas do wystąpienia uszkodzenia wątroby.</p>	<p>Medicine; pacjenci mogli być leczeni w ramach badań klinicznych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
Wu i wsp. 2020 [40]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne (jednośrodkowe), typu IVC^.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – pacjenci którzy otrzymali pierwsze 4 cykle leczenia inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego stycznia 2018 roku do marca 2022 roku.</p> <p>Sponsor: brak.</p>	<p>Pacjenci z różnymi rakami leczeni różnymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabem, N=495.</p> <p>W badaniu uwzględniano pacjentów stosujących następujące inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, sintilimab, camrelizumab, toripalimab, tislelizumab.</p> <p>Brak dokładnych danych na temat dawkowania</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> uwzględniano sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane występujące w ciągu roku od pierwszego zastosowania rozpatrywanych interwencji. Ogółem w analizie uwzględniano pacjentów, którzy otrzymali co</p>	Nie dotyczy	<p>- odsetek pacjentów z sercowo-naczyniowymi zdarzeniami niepożądanymi;</p> <p>- czas do wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych;</p> <p>- ocena czynników wpływających na zwiększenie ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci leczeni [z powodu raka] w Drugim Szpitalu Stowarzyszonym Dalian Medical University od stycznia 2018 do marca 2022 roku, w wieku 18 lat i starsi, którzy otrzymali co najmniej 4 cykle leczenia inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego;</p> <p>- pacjentów stratyfikowano w zależności od wystąpienia lub nie kardiologicznego zdarzenia niepożądanego w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- poważna choroba kardiologiczna w przeszłości lub pacjenci z niepełnymi danymi klinicznymi.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NICE: 5 punktów.	ocenianych leków, w tym durwalumabu.	najmniej 4 cykle leczenia.			

^ Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. CYP-cytochrom; GGN-górna granica normy; ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny (stan sprawności) pacjenta z chorobą nowotworową.

Tabela 36. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], na podstawie danych z referencji [1].

Cecha	Grupa badana, durwalumab+gemcytabina+cisplatyna, N=341	Grupa badana, placebo+gemcytabina+cisplatyna, N=344	Wszyscy pacjenci łącznie, N=685
Wiek – mediana (zakres) [lata]	64 (20-84)	64 (31-85)	64 (20-85)
Płeć żeńska, n (%)	172 (50,4%)	167 (48,8%)	340 (49,6%)
Rasa, n (%)	Azjatycka	185 (54,3%)	201 (48,8%)
	Biała	131 (38,4%)	124 (36,0%)
	Czarna lub afroamerykańska	8 (2,3%)	6 (1,7%)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0%)	1 (0,3%)
	Inna	17 (5,0%)	12 (3,5%)
Region, n (%)	Azja	178 (52,2%)	196 (57,0%)
	Reszta Świata	163 (47,8%)	148 (43,0%)
Stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0, n (%)	173 (48,7%)	148 (43,0%)	336 (49,1%)
Lokalizacja pierwotnego nowotworu, n (%)	Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych	190 (55,7%)	193 (56,1%)
	Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	66 (19,4%)	65 (18,9%)
	Pęcherzyk żółciowy	85 (24,9%)	86 (25,0%)
Status choroby, n (%)	Pierwotnie nieresekcyjny	274 (80,4%)	279 (81,1%)

Cecha	Grupa badana, durwalumab+gemcytabina+cisplatina, N=341	Grupa badana, placebo+gemcytabina+cisplatina, N=344	Wszyscy pacjenci łącznie, N=685	
Klasyfikacja choroby, n (%)	Nawrotowy	67 (19,6%)	64 (18,6%)	131 (19,1%)
	Miejscowo zaawansowany*	38 (11,1%)	57 (16,6%)	95 (13,9%)
	Rozsiany (przerzutowy)	303 (88,9%)	286 (83,1%)	589 (86,0%)
Status niestabilności mikrosatelitarnej, n (%)	Wysoki	3 (0,9%)	2 (0,6%)	5 (0,7%)
	Stabilny	160 (46,9%)	168 (48,8%)	328 (47,9%)
	Brak danych**	178 (52,2%)	174 (50,6%)	352 (51,4%)
Status pod względem zakażeń wirusowych, n (%)	Brak wirusowego zapalenia wątroby	187 (54,8%)	174 (50,6%)	361 (52,7%)
	Jakiegokolwiek wirusowe zapalenie wątroby typu B	69 (20,2%)	81 (23,5%)	150 (21,9%)
	Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B	8 (2,3%)	14 (4,1%)	22 (3,2%)
	Wcześniejsze zapalenie wątroby typu C	8 (2,3%)	10 (2,9%)	18 (2,6%)
	Brak danych	82 (24,0%)	83 (24,1%)	165 (24,1%)
Ekspresja PD-L1, n (%)	TAP ≥1%	197 (57,8%)	205 (59,6%)	402 (58,7%)
	TAP <1%	103 (30,2%)	103 (29,9%)	206 (30,1%)
	Brak danych	41 (12,0%)	36 (10,5%)	77 (11,2%)
Komentarz	W ocenie autorów głównej publikacji do badania TOPAZ-1, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.			

TAP – (ang. *tumor area positivity*) dodatni obszar guza (odsetek komórek nowotworowych i / lub odpornościowych z barwieniem PD-L1 o dowolnej intensywności). * U pacjenta występują tylko lokalnie zaawansowane ogniska choroby. ** nieznaną lub nieokreślony status niestabilności mikrosatelitarnej.

Tabela 37. Kolejne terapie przeciwnowotworowe stosowane w badaniu o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19], po zakończeniu leczenia badanymi schematami, na podstawie danych z referencji [1].

	Grupa badana, durwalumab+gemcytabina+cisplatina, N=341	Grupa badana, placebo+gemcytabina+cisplatina, N=344
Pacjenci stosujący jakąkolwiek kolejną terapię przeciwnowotworową, n (%)	145 (42,5%)	170 (49,4%)
Immunoterapia, n (%)	3 (0,9%)	16 (4,7%)

	Grupa badana, durwalumab+gemcytabina+cisplatina, N=341	Grupa badana, placebo+gemcytabina+cisplatina, N=344
Terapia celowana, n (%)	12 (3,5%)	16 (4,7%)
Chemioterapia cytotoksyczna, n (%)	137 (40,2%)	156 (45,3%)
Taksany, n (%)	5 (1,5%)	9 (2,6%)
Terapia antyangiogenna, n (%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Inna, n (%)	15 (4,4%)	28 (8,1%)

Tabela 38. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie MEDITREME [20]-[23], na podstawie danych z referencji [20].

Cecha	Chemioterapia a następnie chemioterapia+durwalumab, N=30	Durwalumab+chemioterapia, N=47	Tremelimumab+ durwalumab+chemioterapia, N=47	Wszyscy pacjenci łącznie, N=124
Wiek – mediana (IQR) [lata]	64 (57-68)	61 (57-71)	66 (60-71)	64 (58-70)
Płeć żeńska, n (%)	13 (43%)	28 (60%)	22 (47%)	63 (51%)
Stan sprawności wg skali ECOG, n (%)	0	30 (100%)	19 (40%)	72 (58%)
	1	0 (0%)	28 (60%)	52 (42%)
Status choroby, n (%)	Wyjściowo nieresekcyjna	14 (47%)	27 (57%)	68 (55%)
	Nawrotowa	16 (53%)	20 (43%)	56 (45%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych	17 (57%)	29 (67%)	66 (53%)
	Pęcherzyk żółciowy	7 (23%)	7 (15%)	30 (24%)
	Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	2 (7%)	9 (19%)	14 (11%)
	Rak brodawki Vatera	4 (13%)	2 (4%)	14 (11%)
Wcześniejsza operacja, n (%)	16 (53%)	28 (60%)	29 (62%)	73 (58%)
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa, n (%)	11 (37%)	15 (32%)	14 (30%)	40 (32%)
Czas od chemioterapii adjuwantowej do nawrotu choroby, n (%)	Brak terapii adjuwantowej	19 (61%)	32 (68%)	84 (67%)
	W czasie chemioterapii adjuwantowej	1 (3%)	2 (4%)	4 (3%)
	<6 miesięcy po ukończeniu chemioterapii adjuwantowej	6 (20%)	8 (17%)	23 (19%)

Cecha		Chemioterapia a następnie chemioterapia + durwalumab, N=30	Durwalumab+chemioterapia, N=47	Tremelimumab+ durwalumab+chemioterapia, N=47	Wszyscy pacjenci łącznie, N=124
	≥6 miesięcy po ukończeniu chemioterapii adjuwantowej	4 (13%)	5 (11%)	13 (11%)	13 (11%)
Miejsce przerzutów, n (%)	Wątroba	24 (80%)	20 (43%)	23 (49%)	67 (54%)
	Płuca	14 (47%)	8 (17%)	10 (21%)	32 (26%)
	Kości	4 (13%)	5 (11%)	6 (13%)	15 (12%)
	Otrzewna	3 (10%)	9 (19%)	11 (23%)	23 (19%)
	Odległe węzły chłonne	21 (70%)	19 (40%)	28 (60%)	68 (55%)
	Mózg	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
Wirusowe zapalenie wątroby typu B, n (%)		3 (10%)	2 (4%)	2 (4%)	7 (6%)
Wirusowe zapalenie wątroby typu C, n (%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 39. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie IMMUCHEC [24]-[25], na podstawie danych z referencji [24].

Cecha		Grupa badana I: Durwalumab + tremelimumab + gemcytabina, N=22	Grupa badana II: durwalumab+ tremelimumab+ gemcytabina+cisplatina, N=22	Grupa kontrolna: gemcytabina+cispl atyna; N=35	Grupa badana III: durwalumab + tremelimumab (1x) + gemcytabina + cisplatina, N=30	Grupa badana IV: durwalumab gemcytabina + cisplatina, N=29
Lokalizacja guza pierwotnego, %	Rak zewnątrzwątrobowy	27,1%	25,0%	26,7%	13,8%	11,1%
	Rak wewnątrzwątrobowy	47,8%	70,0%	73,3%	69,0%	88,9%
	Rak pęcherzyka żółciowego	30,4%	5,0%	0%	17,2%	0%

Tabela 40. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Swanson i wsp. 2022 [39].

Cecha	Wszyscy pacjenci łącznie, N=112	Pacjenci z uszkodzeniem wątroby, N=21	Pacjenci bez uszkodzenia wątroby, N=91	Wartość p
Wiek, mediana (zakres) [lata]	65 (42-85)	65 (47-77)	65 (42-85)	0,618
Mężczyźni, n (%)	67 (58,9%)	57 (62,6%)	10 (47,6%)	0,206
Wskaźnik masy ciała – BMI, mediana (zakres) [kg/m ²]	27,5 [18,7; 44,1]	28,2 (20,7-44,1)	27,5 (18,7-40,3)	0,287
Rasa kaukaska, n (%)	97 (86,6%)	18 (85,7%)	79 (86,8%)	0,834

Cecha		Wszyscy pacjenci łącznie, N=112	Pacjenci z uszkodzeniem wątroby, N=21	Pacjenci bez uszkodzenia wątroby, N=91	Wartość p
Nie-Hiszpanie/Latynosi, n (%)		97 (86,6%)	21 (100%)	86 (94,5%)	0,271
Infuzje durwalumabu, mediana (zakres)		9 (1-34)	3 (1-24)	10 (1-34)	0,018
Skumulowana dawka durwalumabu, mediana (zakres) [mg]		7500 [600-51000]	3000 (1500-36000)	9000 (600-51000)	0,076
Długość okresu obserwacji, mediana (zakres) [dni]		422 [4-1463]	342 (79-897)	449 (4-1463)	0,47
Stan sprawności w skali ECOG, mediana (zakres) [0-5]		1 (0-3)	1 (0-1)	1 (0-3)	0,704
Pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych, n (%)		53 (47,3%)	16 (76,2%)	37 (40,7%)	0,003
Typ raka, n (%)	Niedrobnokomórkowy rak płuc	58 (51,8%)	6 (28,6%)	52 (57,1%)	0,005
	Drobnokomórkowy rak płuc	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Urotelialny	4 (3,6%)	1 (4,8%)	3 (3,3%)	
	Inny	50 (44,6%)	14 (66,7%)	36 (39,6%)	
Zastosowane leczenie, n (%)	Durwalumab w monoterapii	11 (9,8%)	1 (4,8%)	10 (11,0%)	0,002
	Durwalumab w leczeniu konsolidującym	59 (52,7%)	5 (23,8%)	54 (59,3%)	
	Durwalumab w leczeniu skojarzonym	42 (37,5%)	15 (71,4%)	27 (29,7%)	
Obecność przerzutów do wątroby, n (%)		26 (23,2%)	11 (52,4%)	15 (16,5%)	<0,001
Wcześniejsza chemioterapia lub radioterapia wątroby, n (%)	Wcześniejsza chemioterapia	17 (15,3%)	6 (28,6%)	11 (12,2%)	0,0613
	Wcześniejsza radioterapia	5 (4,5%)	2 (9,5%)	3 (3,3%)	0,0164
Choroby współistniejące, n (%)	Przewlekła niewydolność nerek	31 (27,7%)	7 (33,3%)	24 (26,4%)	0,521
	Cukrzyca	25 (22,3%)	7 (33,3%)	18 (19,8%)	0,178
	Zastoinowa niewydolność serca	7 (6,3%)	0 (0%)	7 (7,7%)	0,189
	Chorobą wątroby	5 (4,5%)	3 (14,3%)	2 (2,2%)	0,016

Cecha		Wszyscy pacjenci łącznie, N=112	Pacjenci z uszkodzeniem wątroby, N=21	Pacjenci bez uszkodzenia wątroby, N=91	Wartość p
Wyjściowe wyniki, mediana [zakres]	Poziom aminotransferazy asparaginianowej [IU/l]	19 (10-30)	20 (14-25)	19 (10-30)	0,914
	Poziom aminotransferazy alaninowej [IU/l]	15 (9-31)	14 (10-25)	16 (9-31)	0,947
	Poziom fosfatazy zasadowej [IU/l]	96 (60-213)	96 (60-177)	96 (63-213)	0,989
	Poziom bilirubiny całkowitej [mg/ml]	0,4 (0,2-0,9)	0,3 (0,3-0,9)	0,4 (0,2-0,9)	0,926
Inne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym niezwiązane z wątrobą, n (%)		27 (24,1%)	20 (22%)	7 (33,3%)	0,273
Status choroby w do 14.07.2020 roku, n (%)	Progresja	43 (38,4%)	14 (66,7%)	29 (31,9%)	0,012
	Stabilizacja/remisja	67 (59,8%)	7 (33,3%)	60 (65,9%)	
	Nieznany	2 (1,8%)	0 (0%)	2 (2,2%)	
Zgon, n (%)		2 (1,8%)	10 (47,6%)	10 (11%)	<0,001

Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Wu i wsp. 2020 [40].

Cecha		Pacjenci bez sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, N=431	Pacjenci z sercowo-naczyniowymi niepożądanymi, N=64
Wiek, średnia (SD) [lata]		62,28 (10,18)	61,78 (9,97)
Mężczyźni, n (%)		317 (37,55%)	52 (81,25%)
Wskaźnik chorób współistniejących Charlsona, średnia (SD)		5,16 (1,88)	6,03 (1,86)
Niski wskaźnik neutrofilów do limfocytów, n (%)		176 (40,84%)	42 (65,63%)
Typ nowotworu, n (%)	Rak płuca	256 (59,4%)	37 (57,81%)
	Rak brzucha	32 (7,42%)	6 (9,38%)
	Rak przełyku	27 (6,26%)	3 (4,69%)
	Rak wątroby	19 (4,41%)	6 (9,38%)
	Rak jelita grubego	19 (4,41%)	5 (7,81%)
	Rak dróg żółciowych	6 (1,39%)	1 (1,56%)
	Rak trzustki	6 (1,39%)	1 (1,56%)
	Rak macicy	8 (1,86%)	2 (3,13%)
	Chłoniak	16 (3,71%)	1 (1,56%)
Inny		45 (10,44%)	5 (7,81%)

Cecha		Pacjenci bez sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, N=431	Pacjenci z sercowo-naczyniowymi niepożadanymi, N=64
Chemioterapia, n (%)	Antymetabolity	137 (31,97%)	25 (39,06%)
	Antytubuliny	163 (37,82%)	19 (29,69%)
	Topoizomerazy	63 (14,62%)	11 (17,19%)
	Pochodne platyny	111 (25,75%)	11 (17,19%)
	Związki alkilujące	5 (1,16%)	1 (1,56%)
Radioterapia, n (%)	Klatki piersiowej	1 (0,23%)	3 (4,69%)
	Innych miejsc	17 (3,94%)	3 (4,69%)
	Anty-VEGFR	68 (15,78%)	23 (35,94%)
Inne terapie, n (%)	Anty-HER2	3 (0,70%)	2 (3,1%)
	EGFR-TKI	59 (13,69%)	15 (23,44%)

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA DURWALUMABU

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z pozostałych badań klinicznych tj. z badań (o niższej wiarygodności), uwzględniających zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w rozpatrywanym wskazaniu. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 42. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych.

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
Badanie o akronimie MEDITREME [20]-[23]	
<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>W jednośrodkowego, otwartego, trójramiennego badania randomizowanego II fazy o akronimie MEDITREME była ocena efektów stosowania durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną z tremelimumabem lub bez, w ramach I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (N=128). Do badania kwalifikowano Kwalifikujący dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych, z potwierdzonym histologicznie nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych, co najmniej jedną mierzalną zmianą, stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1 i przewidywaną długością życia wynoszącą co najmniej 12 tygodni.</p> <p>Pacjentów przydzielono losowo do następujących terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tremelimumab+durwalumab+chemioterapia (gemcytabina +cisplatyna), N=47; - chemioterapia (gemcytabina +cisplatyna) a następnie chemioterapia+ durwalumab+tremelimumab, N=32; - durwalumab+chemioterapia (gemcytabina +cisplatyna), N=47. <p>Początkowo wszyscy chorzy otrzymywali jeden 3-tygodniowy cykl gemcytabiny (1000 mg/m²) i cisplatyny (25 mg/m²) w dniu 1. i 8., a następnie gemcytabinę i cisplatynę plus durwalumab (1120 mg) i tremelimumab (75 mg) w dniu 1. każdego cyklu, począwszy od drugiego cyklu (chemioterapia a następnie chemioterapia z durwalumabem i tremelimumabem). Po zmianie protokołu pacjentów zrekrutowano do leczenia gemcytabiną i cisplatyną plus durwalumabem, i począwszy od 1. cyklu tremelimumabem). Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi, oceniany w populacji pacjentów, którzy byli leczeni co najmniej do pierwszej oceny odpowiedzi guza.</p> <p style="text-align: center;">Dawkowanie durwalumabu nie było w pełni zgodne z ChPL Imfinzi®.</p> <p>Wyniki opisano głównie na podstawie pełnotekstowej publikacji do badania [20] (w abstrakcie [22] przedstawiono niepełne dane z krótszego okresu obserwacji).</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 48,2 miesiąca (IQR: 41,5–49,4) dla chemioterapii, a następnie chemioterapii z durwalumabem i tremelimumabem, 26,6 miesiąca (19,0–27,9) dla chemioterapii z durwalumabem i 24,2 miesiąca (20,7–31,7) w grupie chemioterapii + durwalumab i tremelimumab.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności [20]</u></p>	<p style="text-align: center;">Zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną prowadziło do uzyskania wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była dłuższa niż w badaniu TOPAZ-1, co mogło jednakże wynikać z potencjalnych różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w badaniu. Profil bezpieczeństwa chemioterapii skojarzonej durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną był porównywalny z danymi dotyczącymi profilu bezpieczeństwa raportowanymi w badaniu TOPAZ-1.</p>

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski
Z uwagi na brak porównania wnioskowanej interwencji z odpowiednim komparatorem, poniżej przedstawiono kluczowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z grupy, w której stosowano durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (N=47).		
Tabela 43. Skuteczność kliniczna w grupie leczonej durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w badaniu MEDITREME, w populacji pacjentów leczonych w I linii z powodu raka dróg żółciowych [20].		
Punkt końcowy	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna, N=47	
Całkowita odpowiedź na leczenie*, n (%) [95% CI]	3 (6%) [2; 17]	
Częściowa odpowiedź na leczenie*, n (%) [95% CI]	31 (66%) [52; 78]	
Stabilizacja choroby*, n (%) [95% CI]	13 (28%) [17; 42]	
Progresja choroby*, n (%) [95% CI]	0 (0%) [0; 8]	
Obiektywna odpowiedź na leczenie* (tj. całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie), n (%) [95% CI]	34 (72%) [58; 83]	
Kontrola choroby* (tj. całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby), n (%) [95% CI]	47 [100%; 92; 100]	
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] [95% CI]	1,5 [1,3; 3,2]	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] [95% CI]	11,4 [8,5; 19,3]	
Czas wolny od progresji choroby (PFS), mediana [miesiące] [95% CI]	11,8 [6,9; 16,6]	
Czas przeżycia całkowitego (OS), mediana [miesiące] [95% CI]	20,2 [12,8; 27,6]	
Obiektywna odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach, %, wartość p dla porównania subpopulacji		
Wiek [lata]	<70	64,7%, p=0,082
	≥70	91,7%
Płeć	Mężczyźni	68,4%, p=0,621
	Kobiety	75,0%
Stan sprawności w skali ECOG	0	73,7%, p=0,865
	1	71,4%
Status choroby	Wyjściowo nieresekcyjna	74,1%, p=0,758
	Nawrotowa	70,0%
Lokalizacja guza pierwotnego	Rak dróg żółciowych wewnątrztrzewnych	72,4%, p=0,468

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)			Wnioski
	Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	88,9%	
	Rak pęcherzyka żółciowego	57,1%	
	Rak brodawki Vatera	50,0%	
Wcześniejsza operacja	Tak	64,3%, p=0,121	
	Nie	84,2%	
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa	Tak	46,7%, p=0,007	
	Nie	84,4%	
Czas od chemioterapii adjuwantowej do nawrotu choroby	Nie zastosowano chemioterapii adjuwantowej	84,4%, p=0,045	
	W czasie chemioterapii adjuwantowej	50,0%	
	<6 miesięcy po chemioterapii adjuwantowej	37,5%	
	≥6 miesięcy po chemioterapii adjuwantowej	60,0%	
Miejsce przerzutów	Wątroba, TAK/NIE	65,0%/77,8%, p=0,333	
	Płuca, TAK/NIE	100,0%/66,7%, p=0,058	
	Kości, TAK/NIE	60,0%/73,8%, p=0,426	
	Otrzewna, TAK/NIE	77,8%/71,1%, p=0,520	
	Odległe węzły chłonne, TAK/NIE	84,2%/64,3%, p=0,723	
	Mózg, TAK/NIE	100%/73,3%, p=0,481	
Wirusowe zapalenie wątroby typu B, TAK/NIE		50,0%/73,3%, p=0,519	
Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach, mediana [95% CI] (miesiące), wartość p			
Wiek [lata]	<70	15,5 [8,7; 22,3], p=0,880	
	≥70	11,0 [8,2; 12,8]	
Płeć	Mężczyźni	10,5 [8,2; 12,8], p=0,172	
	Kobiety	16,8 [9,8; 23,8]	
Stan sprawności w skali ECOG	0	18,3 [4,6; 32,0], p=0,179	
	1	11,0 [9,9; 12,1]	
Status choroby	Wyjściowo nieresekcyjna	11,7 [4,5; 18,9], p=0,562	

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)			Wnioski
	Nawrotowa	11,9 [10,1; 13,7]	
Lokalizacja guza pierwotnego	Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych	16,8 [niemożliwe do oszacowania]	
	Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	10,5 [niemożliwe do oszacowania]	
	Rak pęcherzyka żółciowego	9,6 [niemożliwe do oszacowania]	
	Rak brodawki Vatera	-	
Wcześniejsza operacja	Tak	11,8 [5,9; 17,7], p=0,302	
	Nie	11,0 [3,3; 18,7]	
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa	Tak	10,5 [7,4; 13,6], p=0,124	
	Nie	15,5 [8,7; 22,3]	
Czas od chemioterapii adjuwantowej do nawrotu choroby	Nie zastosowano chemioterapii adjuwantowej	15,5 [8,7; 22,3], p=0,409	
	W czasie chemioterapii adjuwantowej	5,2 [niemożliwe do oszacowania]	
	<6 miesięcy po chemioterapii adjuwantowej	11,0 [3,2; 18,8]	
	≥6 miesięcy po chemioterapii adjuwantowej	10,5 [5,8; 15,2]	
Miejsce przerzutów	Wątroba, TAK/NIE	8,3 [4,1; 12,5]/19,3 [15,8; 22,8], p<0,001	
	Płuca, TAK/NIE	10,5 [3,6; 17,4]/11,8 [6,8; 16,8], p=0,758	
	Kości, TAK/NIE	9,7 [0,7; 18,7]/11,8 [9,3; 16,3], p=0,590	
	Otrzewna, TAK/NIE	11,8 [11,5; 12,1]/11,0 [4,1; 17,9], p=0,596	
	Odległe węzły chłonne, TAK/NIE	19,3 [14,3; 24,3]/10,1 [8,7; 11,5], p=0,054	
	Mózg, TAK/NIE	6,4 [niemożliwe do oszacowania]/11,8 [7,0; 16,6], p=0,038	
Wirusowe zapalenie wątroby typu B, TAK/NIE		6,5 [niemożliwe do oszacowania]/11,8 [7,1; 16,5], p=0,809	
Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach, mediana [95% CI] (miesiące), wartość p			
Wiek [lata]	<70	20,5 [19,7; 21,3], p=0,841	
	≥70	12,9 [8,8; 17,0]	
Płeć	Mężczyźni	20,0 [10,9; 29,1], p=0,553	
	Kobiety	22,6 [15,6; 29,6]	

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)			Wnioski
Stan sprawności w skali ECOG	0	24,8 [17,1; 32,5], p=0,094	
	1	12,9 [3,9; 21,9]	
Status choroby	Wyjściowo nieresekcyjna	20,2 [7,7; 32,7], p=0,807	
	Nawrotowa	20,5 [17,4; 23,6]	
Lokalizacja guza pierwotnego	Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych	23,5 [18,7; 28,3], p=0,008	
	Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	13,5 [11,7; 15,3]	
	Rak pęcherzyka żółciowego	11,9 [10,9; 12,9]	
	Rak brodawki Vatera	18,1 [niemożliwe do oszacowania]	
Wcześniejsza operacja	Tak	20,5 [17,1; 23,9], p=0,558	
	Nie	20,2 [7,8; 32,6]	
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa	Tak	18,1 [9,5; 26,7], p=0,183	
	Nie	22,6 [17,5; 27,7]	
Czas od chemioterapii adjuwantowej do nawrotu choroby	Nie zastosowano chemioterapii adjuwantowej	22,6 [17,5; 27,7], p=0,082	
	W czasie chemioterapii adjuwantowej	27,9 [niemożliwe do oszacowania]	
	<6 miesięcy po chemioterapii adjuwantowej	12,7 [4,8; 20,6]	
	≥6 miesięcy po chemioterapii adjuwantowej	20,5 [3,5; 37,5]	
Miejsce przerzutów	Wątroba, TAK/NIE	10,9 [8,9; 12,9]/24,8 [19,8; 29,8], p<0,001	
	Płuca, TAK/NIE	20,5 [6,7; 34,3]/20,0 [11,7; 28,3], p=0,757	
	Kości, TAK/NIE	[niemożliwe do oszacowania]/20,0 [12,1; 27,9], p=0,243	
	Otrzewna, TAK/NIE	20,0 [7,1; 32,9]/20,5 [11,0; 30,0], p=0,663	
	Odległe węzły chłonne, TAK/NIE	23,5 [19,0; 28,0]/13,5 [4,2; 22,8], p=0,165	
	Mózg, TAK/NIE	7,5 [niemożliwe do oszacowania]/20,5 [17,4; 23,6], p=0,017	
Wirusowe zapalenie wątroby typu B, TAK/NIE		8,6 [niemożliwe do oszacowania]/20,2 [13,0; 27,4], p=0,680	

*odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski	
<p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic z zakresu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne czy związane z przebiegiem choroby (co wynikało głównie z niewielkiej liczebności pacjentów w poszczególnych podgrupach) za wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnego statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów bez przerzutów do wątroby i mózgu, w porównaniu z subpopulacjami z przerzutami do tych narządów; - istotnego statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych, w porównaniu z innymi lokalizacjami guza pierwotnego. <p>Odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST związanymi z układem immunologicznym były takie same jak w przypadku zmodyfikowanych kryteriów RECIST.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa [20]</u></p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa jedynie w grupie leczonej durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną.</p>			
<p>Tabela 44. Tabela 45. Profil bezpieczeństwa w grupie leczonej durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w badaniu MEDITREME, w populacji pacjentów leczonych w I linii z powodu raka dróg żółciowych [20].</p>			
Punkt końcowy	Durwalumab+gemcytabina+cisplatyna, N=47		
	Dowolnego stopnia nasilenia	3 stopnia nasilenia	4 stopnia nasilenia
Hematologiczne zdarzenia niepożądane			
Obniżenie liczby neutrofilów	28 (60%)	18 (40%)	9 (19%)
Anemia	22 (47%)	17 (36%)	2 (4%)
Obniżenie liczby płytek krwi	16 (34%)	7 (15%)	2 (4%)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane			
Nudności	32 (68%)	0 (0%)	0 (0%)
Świąd	26 (55%)	0 (0%)	0 (0%)
Jadłowstręt	21 (45%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmęczenie	18 (38%)	0 (0%)	1 (2%)
Gorączka	15 (32%)	0 (0%)	0 (0%)
Wysypka grudkowo-krostkowa	14 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaparcia	23 (49%)	0 (0%)	0 (0%)
Wymioty	19 (40%)	0 (0%)	0 (0%)

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)				Wnioski
Biegunka	11 (23%)	2 (4%)	0 (0%)	
Obwodowa neuropatia czuciowa	14 (30%)	0 (0%)	0 (0%)	
Oslabienie	5 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej	6 (13%)	1 (2%)	0 (0%)	
Zapalenie jamy ustnej	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Wzrost poziomu bilirubiny we krwi	5 (11%)	0 (0%)	1 (2%)	
Infekcja bakteryjna	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)	
Zapalenie dróg żółciowych	4 (9%)	4 (9%)	0 (0%)	
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Wzrost poziomu kreatyniny	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nadciśnienie	2 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	
Hiperglikemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Niewydolność nerek	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia nasilenia było obniżenie liczby neutrofilów, niedokrwistość i obniżenie liczby płytek krwi. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym z częstością występowania przekraczającą 10% (w grupie leczonej durwalumabem+gemcytabina+cisplatyna odnotowano 1 [2%] przypadek niewydolności nerek dowolnego stopnia nasilenia i 3 [6%] przypadków niedoczynności tarczycy; żadne z tych zdarzeń nie osiągnęło 3 czy 4 stopnia nasilenia). Nie zgłoszono żadnych zgonów a ponadto żadne zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia.

Analiza biomarkerów [20]

Ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych była zmniejszona u dwóch (7%) z 27 pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię i durwalumab. Ekspresja PD-L1 w komórkach odpornościowych wzrosła u dziesięciu (37%) spośród 27 pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię i durwalumab. W analizach eksploracyjnych początkowa ekspresja PD-L1 nie wydawała się być związana z wynikami klinicznymi.

Najczęściej mutowanymi genami w grupie otrzymującej chemioterapię z durwalumabem oraz chemioterapię z durwalumabem i tremelimumabem były geny TP53 (49%), KRAS (35%), CDKN2A (23%), CDKN2B (19%) i ARID1A (18%). Żaden pacjent nie miał mutacji w IDH1, a dwóch pacjentów miało mutacje w FGFR2. W przypadku przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z mutacjami genów w porównaniu z pacjentami z genami typu dzikiego HR wyniosło 2,87 (95% CI 1,08–7,59; p=0,026) dla ARID1A w grupie otrzymującej chemioterapię i durwalumab.

Jakość życia [20], [21] [oceniana w kwestionariuszu EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 oraz BIL21]

Dane z zakresu jakości życia przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu.

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski																									
<p>Ogólnie terapia durwalumabem+gemcytabiną+cisplatyną z lub bez tremelimumabu, u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych pozwalała utrzymać jakość życia związaną ze zdrowiem i poprawiła nasilenia niektórych objawów, takich jak żółtaczka i ból, chociaż wyniki w skali objawów związanych z chemioterapią były gorsze.</p>																											
Badanie o akronimie IMMUCHEC [24]-[25], opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych oraz danych z rejestru badań klinicznych																											
<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>IMMUCHEC to randomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy, którego celem była ocena efektów stosowania różnych kombinacji chemioterapii (gemcytabina/cisplatyna) i immunoterapii (durwalumab, tremelimumab), w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych/pęcherzyka żółciowego (łącznie 5 ramion), w tym durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (N=29) oraz samej gemcytabiny i cisplatyny (N=35).</p> <p>Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych, wcześniej nieleczonych, z zaawansowanym, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem przewodów żółciowych lub pęcherzyka żółciowego. Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania opublikowano jak dotychczas jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do zastosowania rozpatrywanej interwencji, tj. durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z komparatorem tj. gemcytabiną i cisplatyną.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa [24]</u></p> <p>Tabela 46. Efekty stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną, w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych [24].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa badana – durwalumab + chemioterapia, N=29</th> <th>Grupa kontrolna – chemioterapia, N=35</th> <th>RB/RR [95% CI]*</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)</td> <td>6* (20,7%)</td> <td>10* (28,6%)</td> <td>RB=0,72 [0,30; 1,68]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie całkowite, mediana [miesiące]</td> <td>12,87</td> <td>16,93</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [miesiące]</td> <td>5,97</td> <td>8,7</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenie niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, n (%)</td> <td>21* (74,1%)</td> <td>23* (66,7%)</td> <td>RR=1,10 [0,78; 1,55]</td> <td>>0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.</p> <p>Uzyskane wstępne wyniki badania wskazują na liczbowo dłuższą medianą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania samej chemioterapii (gemcytabina+cisplatyna) w porównaniu do chemioterapii z durwalumabem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic</p>		Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab + chemioterapia, N=29	Grupa kontrolna – chemioterapia, N=35	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)	6* (20,7%)	10* (28,6%)	RB=0,72 [0,30; 1,68]	>0,05	Przeżycie całkowite, mediana [miesiące]	12,87	16,93	-	-	Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [miesiące]	5,97	8,7	-	-	Zdarzenie niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, n (%)	21* (74,1%)	23* (66,7%)	RR=1,10 [0,78; 1,55]	>0,05	<p>Uzyskane wstępne wyniki badania wskazują na liczbowo dłuższą medianą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania samej chemioterapii (gemcytabina+cisplatyna) w porównaniu do chemioterapii z durwalumabem. Wyniki te znacznie odbiegają od wyników badania TOPAZ-1 i MEDITREME, co może wynikać z licznych ograniczeń badania IMMUCHEC.</p>
Punkt końcowy	Grupa badana – durwalumab + chemioterapia, N=29	Grupa kontrolna – chemioterapia, N=35	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*																							
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)	6* (20,7%)	10* (28,6%)	RB=0,72 [0,30; 1,68]	>0,05																							
Przeżycie całkowite, mediana [miesiące]	12,87	16,93	-	-																							
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana [miesiące]	5,97	8,7	-	-																							
Zdarzenie niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, n (%)	21* (74,1%)	23* (66,7%)	RR=1,10 [0,78; 1,55]	>0,05																							

Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
pomiędzy ww. grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia.	

CI – przedział ufności; GemCis – gemcytabina+cisplatyna; OR – iloraz szans; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu).

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) nie zidentyfikowano żadnych badań nieopublikowanych/w toku, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa durwalumabu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- ChPL Imfinzi® [26];
- streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [27];
- ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Imfinzi® zamieszczonej na stronie agencji FDA [28];
- danych dotyczące potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu (niezależnie od wskazania) zidentyfikowanych dzięki systemowi FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), zamieszczonych na stronie agencji FDA [29]-[33];
- danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [34];
- komunikatów z zaleceniami PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) umieszczonych na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) [35]-[38].

Dodatkowo, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono dwa badania retrospektywne, które nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy: Swanson i wsp. 2022 [39] oraz Wu i wsp. 2020 [40].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania durwalumabu przedstawiono w rozdz. 7.1.

14.7.1. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU – DANE Z CHPL I KOMUNIKATÓW

Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [26]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Imfinzi® w monoterapii

Bezpieczeństwo produktu Imfinzi® stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 3006 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt Imfinzi® podawano w dawce 10 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 20 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (21,5%), biegunka (16,3%), wysypka (16,0%), gorączka (13,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), ból brzucha (12,7%), świąd (10,8%) oraz niedoczynność tarczycy (10,1%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 było zapalenie płuc (3,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,3%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (1,1%) i zapalenie płuc (0,8%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,7%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,7%).

Imfinzi® w skojarzeniu z chemioterapią

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 603 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach (TOPAZ-1 i CASPIAN). Najczęstszymi (>10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (53,1%), niedokrwistość (43,9%), nudności (37,5%), uczucie zmęczenia (36,8%), małopłytkowość (28,0%), zaparcia (25,4%), zmniejszone łaknienie (22,6%), ból brzucha (18,4%), łysienie (18,4%), leukopenia (17,2%), wymioty (16,9%), gorączka (15,1%), wysypka (14,8%), biegunka (13,8%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub transaminazy alaninowej (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%) i świąd (10,4%). Najczęstszymi (>2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były: neutropenia (35,2%), niedokrwistość (17,4%), małopłytkowość (11,1%), leukopenia (7,1%), uczucie zmęczenia (5,0%), gorączka neutropeniczna (3,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,8%) i zapalenie płuc (2,5%). Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 2,0% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było uczucie zmęczenia (0,3%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 29,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (17,1%), niedokrwistość (3,8%), małopłytkowość (4,3%), leukopenia (3,5%), uczucie zmęczenia (1,7%) i gorączka (1,3%).

Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy

(3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%).

Leczenie produktem leczniczym Imfinzi® zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%).

Leczenie produktem leczniczym Imfinzi® zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).

Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z pojedynczą dawką tremelimumabu 300 mg opiera się na zbiorczych danych (pula danych dotyczących HCC) uzyskanych od 462 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, tj. Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (10,8%), obrzęki obwodowe (10,4%) i zwiększenie aktywności lipazy (10,0%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE) jest zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/ zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (8,9%), zwiększenie aktywności lipazy (7,1%), zwiększenie aktywności amylazy (4,3%) i biegunka (3,9%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%), zapalenie płuc (2,2%) i zapalenie wątroby (1,7%).

Częstość zakończenia badanego leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 6,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie wątroby (1,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,3%).

Nasilenie działań niepożądanych oceniano według CTCAE, definiując stopień 1. jako łagodny, stopień 2. jako umiarkowany, stopień 3. jako ciężki, stopień 4. jako zagrażający życiu i stopień 5. jako zgon.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imfinzi® w monoterapii (N=3006) oraz u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z chemioterapią (N=603). O ile nie podano inaczej, w tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u

pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na związkach platyny w badaniu POSEIDON (N=330) oraz u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu w puli danych dotyczących HCC (N=462). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tabela 47. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi® (durwalumab) [26].

	Durwalumab w monoterapii	Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	-
Często	Zapalenie płuc ^{b,c} , grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej ^d	Zapalenie płuc ^{b,c} , zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
Niezbyt często	-	Kandydoza jamy ustnej, grypa, zakażenia zębopochodne oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej ^d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	-	Niedokrwistość, leukopenia ^y , neutropenia ^z , małopłytkowość ^{aa}
Często	-	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia ^c
Rzadko	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym ^c	-
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^e	-
Często	Nadczynność tarczycy ^f	Niedoczynność kory nadnerczy, nadczynność tarczycy ^f , niedoczynność tarczycy ^e
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy ^g , niedoczynność kory nadnerczy	Zapalenie tarczycy ^g , cukrzyca typu 1
Rzadko	Cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, moczówka prosta	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	-	Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego		
Często	-	Neuropatia obwodowa ^x
Rzadko	Miastenia, Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ⁱ	-
Nieznana	Nieinfekcyjne zapalenie mózgu ^j , zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego ^{bb}	-
Zaburzenia serca		
Rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^c , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc	Choroba śródmiąższowa płuc, dysfonia

	Durwalumab w monoterapii	Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha ^k	Biegunka, ból brzucha ^k , zaparcia, nudności, wymioty
Często	-	Zapalenie jamy ustnej ^v
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego ^l , zapalenie trzustki ^m	Zapalenie jelita grubego ^l , zapalenie trzustki ^m
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej ⁿ
Często	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej ^{c,n}	Zapalenie wątroby ^{c,o}
Niezbyt często	Zapalenie wątroby ^{c,o}	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Wysypka ^p , świąd	Wysypka ^p , łysienie, świąd
Często	Nocne poty	Zapalenie skóry
Niezbyt często	Zapalenie skóry, łuszczyca	Pemfigoid ^q , nocne poty, łuszczyca
Rzadko	Pemfigoid ^q	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Artralgia	-
Często	Ból mięśni	Ból mięśni, artralgia
Niezbyt często	Zapalenie mięśni	-
Rzadko	Zapalenie wielomięśniowe ^r	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek ^s	-
Rzadko	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Gorączka	Gorączka, uczucie zmęczenia ^w
Często	Obrzęk tkanek obwodowych ^t	Obrzęk tkanek obwodowych ^t
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcja związana z infuzją ^u	Reakcja związana z infuzją ^u

Częstość występowania działań niepożądanych może nie być w pełni przypisywana samemu durwalumabowi, ale może na nią wpływać także choroba podstawowa lub inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym.

- a) obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
- b) obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie. *Legionella*.
- c) obejmuje przypadki śmiertelne.
- d) obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.
- e) obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
- f) obejmuje nadczynność tarczycy, chorobę Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
- g) obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
- h) zgłaszana częstość występowania w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca poza zestawem danych zbiorczych jest rzadka, przy braku zdarzeń w > 2. stopniu nasilenia.
- i) obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i nieinfekcyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- j) zgłaszana częstość występowania w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca poza zestawem danych zbiorczych jest rzadka i obejmuje dwa zdarzenia zapalenia mózgu, jedno w stopniu nasilenia 5. śmiertelne (zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym) oraz jedno w stopniu nasilenia 2. (autoimmunologiczne zapalenie mózgu).
- k) obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
- l) obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy.
- m) obejmuje zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- n) obejmuje zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej, zwiększoną aktywność transaminazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.
- o) obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolizę hepatocytów, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

- p) obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.
- q) obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzyce. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
- r) zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem Imfinzi® w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych: rzadko w dowolnym stopniu nasilenia, rzadko w stopniu nasilenia 3. lub 4. lub 5.
- s) obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek.
- t) obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
- u) obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.
- v) obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.
- w) obejmuje zmęczenie i astenię.
- x) obejmuje neuropatię obwodową, parestezje i czuciową neuropatię obwodową.
- y) obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
- z) obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.
- aa) obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.
- bb) zdarzenia zgłaszano na podstawie danych z okresu po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 48. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z tremelimumabem [26].

	Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie płuc ^b	-
Często	Grypa, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie płuc, grypa, zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej ^c
Niezbyt często	Zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej ^c	Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość ^d , neutropeniad ^e , małopłytkowość ^f , leukopeniad ^g	-
Często	Gorączka neutropenicznad ^h , pancytopeniad	-
Niezbyt często	Małopłytkowość immunologicznad	-
Nieznana	-	Małopłytkowość immunologicznah
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ⁱ	Niedoczynność tarczycy ⁱ
Często	Nadczynność tarczycy ^j , niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy ^k	Nadczynność tarczycy ^j , zapalenie tarczycy ^k , niedoczynność nadnerczy
Niezbyt często	Moczówka prosta, cukrzyca typu 1	Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej
Nieznana	-	Moczówka prosta ^l , cukrzyca typu 1 ^h
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie ^d	-
Zaburzenia układu nerwowego		
Niezbyt często	Zapalenie mózgu ^l	Miastenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Nieznana	Miastenia ^m , zespół Guillaina-Barrégo ^m , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^m	Zespół Guillaina-Barrégo ^h , zapalenie mózgu ^h
Zaburzenia serca		
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego ⁿ	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel/Kaszel z odkrztuszeniem	Kaszel/Kaszel z odkrztuszeniem
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^o , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^o
Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc	Dysfonia, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności ^d , biegunka, zaparcie ^d , wymioty ^d	Biegunka, ból brzucha ^p

	Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią oparta na pochodnych platyny	Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Często	Zapalenie jamy ustnej ^{d,q} , zwiększona aktywność amylazy ^m , ból brzucha ^p , zwiększona aktywność lipazy ^m , zapalenie jelita grubego ^r , zapalenie trzustki ^s	Zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zapalenie jelita grubego ^r , zapalenie trzustki ^s
Nieznana	Perforacja jelita ^m , perforacja jelita grubego ^m	Perforacja jelita ^h , perforacja jelita grubego ^h
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^t	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^t
Często	Zapalenie wątroby ^u	Zapalenie wątroby ^u
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie ^d , wysypka ^v , świąd	Wysypka ^v , świąd
Często	-	Zapalenie skóry ^w , nocne poty
Niezbýt często	Zapalenie skóry, nocne poty, pemfigoid	Pemfigoid
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów	-
Często	Ból mięśni	Ból mięśni
Niezbýt często	Zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe	Zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbýt często	Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Zapalenie nerek ^x
Nieznana	-	Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia ^d , gorączka	Gorączka, obrzęk obwodowy ^y
Często	Obrzęk obwodowy ^y	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcja związana z wlewem ^z	Reakcja związana z wlewem ^z

a) Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

b) Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

c) Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

d) Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu POSEIDON.

e) Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii.

f) Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

g) Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

h) Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w zbiorczej grupie pacjentów z HCC, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® lub produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca.

i) Obejmuje zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

j) Obejmuje zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

k) Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

l) Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

m) Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w badaniu POSEIDON, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imfinzi® lub produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w ramach badań klinicznych, których dane znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON.

n) Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

o) Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

p) Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

q) Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.

r) Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego.

s) Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

t) Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.

u) Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

v) Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.

w) Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.

x) Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

- y) Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
- z) Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem produktu Imfinzi® związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania monoterapii produktem leczniczym Imfinzi® u 3006 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC i dodatkowe badania prowadzone z udziałem pacjentów z różnymi guzami litymi, we wskazaniach, w których durwalumab nie jest zatwierdzony do stosowania. We wszystkich badaniach klinicznych produkt Imfinzi® podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 3 lub 4 tygodnie. Szczegółowe informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych produktu leczniczego Imfinzi® stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zostały przedstawione, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią produktem Imfinzi®.

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano od 2280 pacjentów, którzy otrzymali produkt Imfinzi® w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub produkt Imfinzi® w dawce 1500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg co 4 tygodnie. Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych produktu Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z produktem Imfinzi® stosowanym w skojarzeniu z tremelimumabem.

Dane dotyczące wymienionych niżej działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zawierają również informacje o stosowaniu produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg w połączonej bazie danych o bezpieczeństwie uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (zbiorcza grupa pacjentów z HCC). W tych dwóch badaniach produkt leczniczy Imfinzi® był podawany w dawce 1500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii (n=3006, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 92 (3,1%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 25 (0,8%) pacjentów, w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5. u 6. (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 55 dni (zakres: 2-785 dni). Sześćdziesięciu dziewięciu spośród 92 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab, a 1 pacjent przyjmował także cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® odstawiono u 38 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 53 pacjentów.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioradioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego (9,9%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (1,8%).

W badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475 w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® i n = 234 w grupie przyjmującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 47 (9,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® i u 14 (6,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 9. (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® w porównaniu z 6 (2,6%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5. (śmiertelne) u 4 (0,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® w porównaniu z 3 (1,3%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc w grupie leczonej produktem leczniczym Imfinzi® wyniosła 46 dni (zakres: 2-342 dni) w porównaniu z 57 dni (zakres: 26-253 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 30 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów przyjmowało także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci przyjmowali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 12 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) i 1 pacjent, który przyjmował także cyklofosfamid i takrolimus. Ustąpienie objawów miało miejsce u 29 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5-774 dni). Sześciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 68 (2,3%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 35 (1,2%) pacjentów, w stopniu 4. u 6 (0,2%) pacjenta i w stopniu 5. (śmiertelne) u 4 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 33 dni (zakres: 3-333 dni). Czterdziestu pięciu spośród 68 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów było leczonych mykofenolanem. Produkt leczniczy Imfinzi® odstawiono u 9 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 31 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów, a stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) – u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 58 (1,9%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 9 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 70 dni (zakres: 1-394 dni). Trzydziestu ośmiu spośród 58 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent był ponadto leczony infliksymabem, a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® odstawiono u 9 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 43 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i

stopnia 4. - u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów. Niezbyt często zgłaszano perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów.

Perforację jelita zaobserwowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (rzadko) w badaniach poza zestawem danych zbiorczych dotyczących HCC.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 245 (8,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 4 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 85 dni (zakres 1-562 dni). 240 spośród 245 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą i 6 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego Imfinzi® z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym

leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 50 (1,7%) pacjentów; nie było przypadków nasilenia w stopniu 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-196 dni). Czterdziestu sześciu spośród 50 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 11 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 4 z 11 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® z powodu nadczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 39 pacjentów. U dwudziestu pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 12 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 49 dni (zakres:

14-106 dni). Spośród 12 pacjentów, 10 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą i 1 pacjent otrzymywał duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. U trzech pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 14 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 3 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 146 dni (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 14 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 4 spośród 14 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego Imfinzi® z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 3 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym o nasileniu stopnia 3. wystąpiła u 1 (< 0,1%) pacjenta. Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni. Pacjent ten powrócił do zdrowia z powikłaniami wymagającymi długotrwałej insulinoaterapii, z powodu wystąpienia cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym terapia produktem leczniczym Imfinzi® została trwale przerwana.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 2 (< 0,1%) pacjentów, w obu przypadkach w 3. stopniu nasilenia. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 44 dni i 50 dni. Obaj pacjenci przyjmowali duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów

(przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 14 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 71 dni (zakres: 4-393 dni). Dziewięciu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 8 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39 - 183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 50 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 12 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 4-333 dni). Dwudziestu trzech spośród 50 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zakończono u 3 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 32 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1 - 778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki

kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 49 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 5 (0,2%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4. lub 5.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 2,4% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,6% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,5% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 5,6% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej \leq GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 18,8%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 18,1.

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 6,5% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,2% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 11,7% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej \leq GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 20,3%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 24,1%.

Wśród pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań

laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 6,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 9,4% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 13,6% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \leq GGN a $>$ GGN wyniósł 24,8%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \geq DGN a $<$ DGN wyniósł 32,9%.

Wśród pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 5,1% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 1,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,9% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 11,3% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \leq GGN a $>$ GGN wyniósł 4,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \geq DGN a $<$ DGN wyniósł 17,2%

Immunogenność

Ocena immunogenności produktu leczniczego Imfinzi® stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 2280 pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii, u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlękowych (ADAs). U sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów (3,0%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADAs wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (12/2280) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z obecnością ADAs należy spodziewać się nieznacznie mniejszej ekspozycji na lek, jednak ekspozycja farmakokinetyczna zostaje zmniejszona o mniej niż 30% w porównaniu z typowym pacjentem i nie jest uważana za klinicznie istotną.

W licznych badaniach III fazy wśród pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi u 0% do 10,1% pacjentów wystąpiły ADA wywołane leczeniem. Przeciwciała neutralizujące przeciwko durwalumabowi wykryto u 0% do 1,7% pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi. Obecność ADA nie miała widocznego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. W badaniach PACIFIC, CASPIAN i TOPAZ-1 dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji.

W badaniu POSEIDON z leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali samą chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia durwalumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki durwalumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania durwalumabu u kobiet w okresie ciąży. W oparciu o mechanizm działania durwalumab ma potencjał wpływania na utrzymanie ciąży, a w mysim modelu allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 skutkuje zwiększoną częstością poronień. Badania durwalumabu na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na reprodukcję. Wiadomo, że ludzka IgG1 przenika przez barierę łożyskową, a przenikanie durwalumabu przez łożysko zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy durwalumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących małp cynomolgus stwierdzono niskie stężenie durwalumabu w mleku w 28. dniu po porodzie. U ludzi przeciwciała mogą przeniknąć do mleka, ale potencjał wchłaniania i wywierania szkodliwego wpływu na noworodki jest nieznan. Jednakże nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy kobieta powinna zaprzestać karmienia piersią lub zaprzestać albo nie rozpoczynać leczenia durwalumabem, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia dla pacjentki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu durwalumabu na płodność ludzi lub zwierząt.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Durwalumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze, mutagenne

Potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne durwalumabu nie zostało zbadane.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa fachowego, szlak PD-1/PD-L1 odgrywa główną rolę w podtrzymywaniu ciąży poprzez zachowanie tolerancji immunologicznej matki wobec płodu, a w mysich modelach allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zwiększonej częstości poronień. W badaniach nad wpływem na rozrodczość zwierząt, podawanie durwalumabu ciężarnym małpom cynomolgus od czasu stwierdzenia ciąży do porodu włącznie, na poziomie ekspozycji około 18 razy wyższej niż ekspozycja obserwowana po podaniu dawki klinicznej 10 mg/kg mc. durwalumabu (na podstawie AUC), wiązało się z przenikaniem przez barierę łożyskową, ale bez toksycznego wpływu na organizm matki oraz bez wpływu na rozwój embrionu i płodu, wynik ciąży lub rozwój potomstwa w okresie poporodowym. W mleku małp cynomolgus stwierdzono nieistotne stężenie durwalumabu w 28 dniu po urodzeniu potomstwa.

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [27]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab), zaktualizowane w 2023 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Imfinzi®, stosowanego w przypadku:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanego który nie może zostać usunięty chirurgicznie, ale nie następuje progresja choroby po radioterapii i chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (leki przeciwnowotworowe). Lek Imfinzi® stosuje się w szczególności, gdy guz wytwarza białko PD-L1;
- NDRP z przerzutami do płuc. Lek Imfinzi® podaje się w skojarzeniu z tremelimumabem (inny lek przeciwnowotworowy) i chemioterapią z zastosowaniem pochodnych platyny i jest stosowany, gdy rak nie wykazuje mutacji w genach EGFR i ALK;
- drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP), który szerzy się w płucach lub rozprzestrzenia do innych części ciała (DRP w stadium rozległym) i który nie był wcześniej leczony. Lek Imfinzi podaje się w skojarzeniu z etopozydem oraz karboplatiną lub cisplatyną (leki stosowane w chemioterapii);
- rakiem dróg żółciowych – rakiem przewodów żółciowych. Lek stosuje się w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (inne leki przeciwnowotworowe) u nieleczonych wcześniej pacjentów, gdy nowotworu nie można usunąć chirurgicznie lub w przypadku raka z przerzutami;
- rakiem wątrobowokomórkowym u nieleczonych wcześniej pacjentów, u których choroba jest zaawansowana lub którego nie można usunąć chirurgicznie. Jest stosowany w połączeniu z tremelimumabem.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imfinzi® podawanego w monoterapii (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to kaszel, zakażenia nosa i gardła, gorączka, biegunka, ból brzucha, wysypka, swędzenie i niedoczynność tarczycy. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: leukopenia, niedokrwistość, nudności (mdłości), zmęczenie, trombocytopenia, zaparcia, zmniejszony apetyt, ból brzucha, utrata włosów, wymioty, biegunka, gorączka, wysypka, swędzenie, podwyższony poziom enzymów wątrobowych i kaszel.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imfinzi® uznano za możliwe do opanowania, a jego profil bezpieczeństwa jest dopuszczalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa podobnych leków. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Imfinzi® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) agencji Food and Drug Administration (FDA) [28]

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej we wrześniu 2022 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa durwalumabu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych w USA:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III, u których nie doszło do progresji choroby po jednoczesnej chemioterapii opartej na związkach platyny i radioterapii;
- w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną, jako leczenie pierwszej linii dorosłych pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca;
- w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc były: kaszel, zmęczenie, zapalenie płuc/popromienne zapalenie płuc, infekcje górnych dróg oddechowych, duszność i wysypka.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów z rozległym stadium raka drobnokomórkowego były nudności, zmęczenie/osłabienie, łysienie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w publikacji dotyczą:

- działań niepożądanych o podłożu immunologicznym:
 - reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, które mogą być poważne lub śmiertelne, mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkankach, w tym: zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, endokrynopatie o podłożu immunologicznym, dermatologiczne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym oraz odrzucenie przeszczepu narządu mięszzowego;
 - należy monitorować pacjentów w celu wczesnej identyfikacji i leczenia. Należy ocenić aktywność enzymów wątrobowych, kreatyniny i czynność tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia;
 - leczenie należy wtrzymać lub odstawić na stałe w zależności od ciężkości i rodzaju reakcji;
- reakcje związane z infuzją: przerwać infuzję, zmniejszyć szybkość infuzji lub całkowicie odstawić produkt Imfinzi® w zależności od ciężkości reakcji;
- powikłania allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT): u pacjentów otrzymujących allogeniczny HSCT przed lub po leczeniu przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1 mogą wystąpić śmiertelne i inne poważne powikłania;

- toksyczność dla zarodka i płodu: lek może spowodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety o potencjale rozrodczym o potencjalnym zagrożeniu dla płodu i o stosowaniu skutecznej antykoncepcji.

Ogólny profil bezpieczeństwa durwalumabu we wskazaniu: rak dróg żółciowych (na podstawie wyników badania TOPAZ-1)

Leczenie produktem IMFINZI® przerwano z powodu działań niepożądanych u 6% pacjentów otrzymujących lek IMFINZI® w skojarzeniu z chemioterapią (gemcytabiną+cisplatyną). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami powodującymi przerwanie leczenia były posocznica (3 pacjentów) i udar niedokrwienny (2 pacjentów). Pozostałe zdarzenia były rozproszone w różnych klasach układów i narządów i zgłaszane u 1 pacjenta. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 47% pacjentów otrzymujących IMFINZI® w skojarzeniu z chemioterapią. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u co najmniej 2% pacjentów były: zapalenie dróg żółciowych (7%), gorączka (3,8%), niedokrwistość (3,6%), posocznica (3,3%) i ostre uszkodzenie nerek (2,4%). Działania niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 3,6% pacjentów otrzymujących IMFINZI® w skojarzeniu z chemioterapią. Należą do nich udar niedokrwienny lub krwotoczny (4 pacjentów), posocznica (2 pacjentów), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (2 pacjentów). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów) były zmęczenie, nudności, zaparcia, zmniejszenie apetytu, ból brzucha, wysypka i gorączka.

Dane z Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. FDA Adverse Event Reporting System; FAERS)

Poniżej przedstawiono dane dotyczące potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu (niezależnie od wskazania) zidentyfikowanych dzięki systemowi FAERS [29]-[33].

Tabela 49. Zestawienia sygnałów dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu z bazy FAERS (różne wskazania).

Substancja czynna, data [referencja]	Potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Dodatkowe informacje
Avelumab, durwalumab, atezolizumab, ipilimumab - sierpień 2022 [29]	Niewydolność serca	FDA zdecydowała, że w tej chwili żadne działania nie są konieczne na podstawie dostępnych informacji.
Przeciwciała przeciwko PD-1: avelumab, durwalumab, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, ipilimumab - sierpień 2022 [29]	Zespół uwalniania cytokin	Sekcja „Ostrzeżenia i środki ostrożności” w oznakowaniu przeciwciała blokującego PD-1 została zaktualizowana w celu uwzględnienia zespołu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej.
Przeciwciała przeciwko PD-1: avelumab, durwalumab, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, ipilimumab - sierpień 2022 [29]	Gruźlica	FDA zdecydowała, że w tej chwili żadne działania nie są konieczne na podstawie dostępnych informacji.

Substancja czynna, data [referencja]	Potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Dodatkowe informacje
Avelumab, durwalumab, pembrolizumab, cemiplimab-rwlc, niwolumab, atezolizumab - marzec 2021 [30]	Twardzina skóry	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych
Avelumab, durwalumab, pembrolizumab, cemiplimab-rwlc, niwolumab, atezolizumab - marzec 2021 [30]	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych
Avelumab, durwalumab, dostarlimab-glxy, pembrolizumab, cemiplimab-rwlc, niwolumab - kwiecień-czerwiec 2022 [31]	Rogowiak kolczystokomórkowy	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych
Avelumab, durwalumab, niwolumab, atezolizumab - styczeń-marzec 2019 [32]	Odrzucenie przeszczepu narządu łitego	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych
Avelumab, durwalumab, cemiplimab-rwlc, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, ipilimumab - czerwiec-sierpień 2021 [33]	Zespół rozpadu guza	FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych

FAERS - ang. *FDA Adverse Event Reporting System*

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [34]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 14 marca 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 13 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania durwalumabu, w tym 4 dotyczące ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Raporty dotyczyły 4 kobiet (31%) i 9 mężczyzn (69%), najczęściej były zgłaszane w grupie wiekowej obejmującej pacjentów w wieku 70 lat i starszych (46,2%). Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2021.

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem durwalumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 14 marca 2023 roku [34].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: autoimmunologiczna anemia hemolityczna, anemia, trombocytopenia immunologiczna	3
Zaburzenia układu endokrynnego: zaburzenia tarczycy, zapalenie tarczycy	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: ból brzucha	1
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego, gorączka, złe samopoczucie	3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: cholestatyczne uszkodzenie wątroby	1
Infekcje i zakażenia pasożytnicze: infekcja wirusem Varicella zoster	1
Zaburzenia wyników badań: obniżenie masy ciała	1
Metabolizm i odżywianie: obniżenie apetytu	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej: artralgia	1
Nowotwory złośliwe: histiocytoza z komórek Langerhansa	1
Zaburzenia układu nerwowego: allodynia	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: suchość skóry, toksyczne wykwity skórne	2
Zaburzenia naczyniowe: martwica niedokrwienna	1

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) marca 2023 roku zgłoszono 5 981 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania durwalumabu, głównie z Ameryki (36%) i Europy (36%).

Tabela 51. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem durwalumabu, zgłoszone do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* za pośrednictwem VigiBase do dnia 14 marca 2023 roku [34].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	270
Zaburzenia kardiologiczne	259
Wady wrodzone i genetyczne	7
Zaburzenia ucha i labiryntu	21
Zaburzenia układu endokrynnego	377
Zaburzenia okulistyczne	79
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	710
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	1 359
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	229
Zaburzenia ze strony układu immunologicznego	59
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	685
Zranienia i zatrucia	526
Zaburzenia wyników badań	581
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	284
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	444
Nowotwory złośliwe	535
Zaburzenia układu nerwowego	428
Nieprawidłowości związane z produktem	11
Zaburzenia psychiatryczne	133
Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych	169
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	28
Zaburzenia ze strony układu oddechowego i klatki piersiowej	1 855
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	528
Okoliczności socjalne	11
Procedury chirurgiczne i medyczne	25
Zaburzenia naczyniowe	169

Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania durwalumabu niezależnie od wskazania należały: zaburzenia ze strony układu oddechowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Komunikaty z zaleceniami PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) umieszczone na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)

Na stronie internetowej URPLW MiPB zidentyfikowano 4 komunikaty [35]-[38] z zaleceniami PRAC, dotyczącymi dodania nowych treści w ChPL Imfinzi® jak również ulotce dla pacjentów. Treści ww. dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Komunikaty z zaleceniami PRAC, dotyczącymi dodania nowych treści w ChPL Imfinzi® jak również ulotce dla pacjentów opublikowane na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Komunikat	Treść
<p>Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym - październik 2022 [35]</p>	<p>Zalecono dodanie w ChPL Imfinzi® następujących informacji:</p> <p>(1) w sekcji dotyczącej dawkowania i sposobu podawania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - działania niepożądane: poprzeczne zapalenia rdzenia kręgowego; <ul style="list-style-type: none"> - nasilenie: dowolny stopień; - modyfikacja leczenia produktem leczniczym Imfinzi®: przerwać leczenia i nie wznawiać; - leczenie kortykosteroidami, jeśli nie określono inaczej: początkowo 1-2 mg/kg/masy ciała/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę; <p>(2) w sekcji: „specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Inne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym”</p> <p>„Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego Imfinzi®, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii obserwowano następujące działania niepożądane związane z układem immunologicznym: miastenia, <u>poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego</u>, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrego, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie trzustki.</p> <p>(3) w sekcji „działania niepożądane”</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodanie poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego z częstością nieznaną w tabelce z działaniami niepożądanymi podczas stosowania durwalumabu w monoterapii. <p>W ulotce dla pacjenta zalecono dodanie sekcji w ostrzeżeniach i środkach ostrożności: „Lekarz może opóźnić podanie następnej dawki leku Imfinzi® lub zakończyć leczenie lekiem Imfinzi®, jeżeli u pacjenta wystąpią:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie rdzenia kręgowego (poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego): objawy mogą obejmować ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk lub nóg; zaburzenia dotyczące pęcherza moczowego lub jelit, w tym konieczność częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu i zaporcia”
<p>Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia artralgi - styczeń 2022 [36]</p>	<p>Zalecono dodanie w ChPL Imfinzi® następujących informacji:</p> <p>(1) w sekcji dotyczącej działań niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodania artralgi jako działania występującego bardzo często w przypadku stosowania durwalumabu w monoterapii (u 10,3% pacjentów o dowolnym stopniu nasilenia i u 0,3% chorych w stopniu nasilenia 3-4); - dodania artralgi jako działania występującego często w przypadku stosowania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią (u 2,6% pacjentów o dowolnym stopniu nasilenia i u 0,4% chorych w stopniu nasilenia 3-4); <p>(2) w ulotce dla pacjenta, w sekcji dotyczącej wystąpienia możliwych działań niepożądanych – artralgi jako działania niepożądanego występującego bardzo często (u więcej niż 1 na 10 pacjentów).</p>
<p>Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zapalenia płuc o podłożu immunologicznym – marzec 2020 [37]</p>	<p>Zalecono przeformułowanie sekcji w ChPL Imfinzi® „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” w podpunkcie dotyczącym zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, na następujący zapis:</p> <p>„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>

Komunikat	Treść
<p>Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zapalenia pęcherza o podłożu autoimmunologicznym [niezakaźnym] – sierpień 2021 [38]</p>	<p>Podobne zapisy zalecono wprowadzić w przypadku innych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych: atezolizumabu i cemiplimabu.</p> <p>Zalecono dodanie w ChPL Imfinzi® następujących informacji:</p> <p>(1) W sekcji „specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” dodanie „niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego” w akapicie dotyczącym innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego z odniesieniem do punktów 4.2 i 4.8.</p> <p>(2) W sekcji „działania niepożądane” dodanie „niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego” jako działania niepożądanego w klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia nerek i dróg moczowych” z częstością występowania „rzadko” w kolumnie dla produktu Imfinzi® stosowanego w monoterapii w tabeli 3.</p> <p>W ulotce, w sekcji „Możliwe działania niepożądane” zalecono dodanie sformułowania „Zapalenie pęcherza moczowego” na liście działań niepożądanych z częstością występowania „rzadko”. Objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.</p> <p>Podobne zapisy zalecono wprowadzić w przypadku innych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych: atezolizumabu, awelumabu, cemiplimabu, ipilimumabu, pembrolizumabu, niwolumabu.</p>

Należy zaznaczyć, że wszystkie ww. informacje zostały już uwzględnione w aktualnym ChPL Imfinzi® [26].

14.7.2. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU – DANE Z BADAŃ/OPRACOWAŃ NISPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO ZASADNICZEJ CZĘŚCI ANALIZY

Poniższe badania/opracowania nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy, niemniej jednak z uwagi na fakt, że dotyczyły zastosowania durwalumabu również w innych wskazaniach niż rak dróg żółciowych, ich kluczowe wyniki opisano skrótowo poniżej.

Badanie Swanson i wsp. 2022 [39]

W retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu Swanson i wsp. 2022 [39] oceniano częstość występowania, etiologię i następstwa uszkodzenia wątroby u pacjentów otrzymujących immunoterapię opartą na durwalumabie (N=112). Na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej zidentyfikowano pacjentów leczonych durwalumabem w okresie od stycznia 2016 roku do lipca 2020. Uszkodzenie wątroby definiowano jako stężenie aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej w surowicy $\geq 5x$ górna granica normy (GGN), fosfatazy zasadowej (ALP) $\geq 2x$ GGN, stężenie bilirubiny $\geq 2,5$ mg/dl lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany $\geq 1,5$. Potencjalne przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (DILI) zostały rozstrzygnięte przy użyciu punktacji opinii ekspertów i potwierdzone za pomocą metody oceny przyczynowości Roussel Uclaf (RUCAM).

Większość pacjentów (51,8%) było leczonych durwalumabem z powodu nie drobnokomórkowego raka płuca, a pozostali pacjenci z powodu innych wskazań. Durwalumab był stosowany głównie w ramach terapii konsolidującej (52,7%) bądź w terapii skojarzonej (37,5%), a w zaledwie 9,8% w przypadkach w monoterapii.

Badanie to nie spełniło zasadniczych kryteriów włączenia do analizy z uwagi na fakt, że uczestniczyli w nim pacjenci z różnymi rakami a ponadto nie podano szczegółów dotyczących dawkowania durwalumabu.

U 21 (19%) pacjentów odnotowano uszkodzenie wątroby. Pacjenci z uszkodzeniem wątroby byli istotnie bardziej narażeni na przerzuty do wątroby (52% vs 17%, $p < 0,001$), progresję nowotworu (67% vs 32%, $p = 0,01$) lub śmierć (48% vs 17%, $p < 0,001$) podczas obserwacji w porównaniu z 91 osobami bez uszkodzenia wątroby. Wykorzystując wieloczynnikową analizę regresji, rozwój uszkodzenia wątroby podczas leczenia, jak również początkowe przerzuty do wątroby były niezależnie związane ze śmiertelnością podczas obserwacji. Sześć z 21 (29%) przypadków uszkodzenia wątroby uznano za prawdopodobne polekowe uszkodzenie wątroby (DILI), przy czym cztery przypadki przypisano durwalumabowi, a dwa - innym lekom (paklitakselowi, pembrolizumabowi). Durwalumab został trwale odstawiony u dwóch pacjentów z DILI, trzech otrzymało kortykosteroidy, a u jednego pomyślnie wznowiono leczenie. Tylko u jednego pacjenta z DILI rozwinęła się żółtaczką i żaden nie wymagał hospitalizacji. Wyniki prób wątrobowych znormalizowały się we wszystkich 6 przypadkach DILI, podczas gdy w przypadkach innych niż DILI normalizację zaobserwowano jedynie w 27% z 15 przypadków innych niż DILI ($p = 0,002$). U sześciu pacjentów z DILI obserwowano tendencję do poprawy przeżywalności w porównaniu z pacjentami z innymi przyczynami uszkodzenia wątroby.

Podsumowując, uszkodzenie wątroby obserwowano u 19% pacjentów leczonych durwalumabem i wiąże się ono z większym prawdopodobieństwem progresji nowotworu i zgonu w okresie obserwacji. Cztery przypadki polekowego uszkodzenia wątroby w trakcie stosowania durwalumabu były łagodne i samoograniczające się, co podkreśla znaczenie oceny związku przyczynowego w celu ustalenia przyczyny uszkodzenia wątroby u pacjentów onkologicznych otrzymujących immunoterapię.

Wu i wsp. 2020 [40]

Celem retrospektywnej analizy Wu i wsp. 2020 [40] była ocena częstości występowania zdarzeń sercowo naczyniowych u pacjentów z rakiem ($N=495$), leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (niwolumabem, pembrolizumabem, atezolizumabem, durwalumabem, sintilimabem, camrelizumabem, toripalimabem, tislelizumabem). Analizą objęto pacjentów leczonych ww. lekami przez co najmniej cztery cykle w Drugim Szpitalu Stowarzyszonym Dalian Medical University od stycznia 2018 do marca 2022. Charakterystykę wyjściową, wyniki badań biochemicznych, elektrokardiograficznych i echokardiograficznych porównano między pacjentami z i bez sercowych zdarzeń niepożądanych. Większość pacjentów stosowała oceniane interwencje z powodu raka płuca. Uwzględniano sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane występujące w ciągu roku od pierwszego zastosowania rozpatrywanych interwencji.

Badanie to nie spełniło zasadniczych kryteriów włączenia do analizy z uwagi na fakt, że uczestniczyli w nim pacjenci z różnymi rakami a ponadto nie podano szczegółów dotyczących dawkowania durwalumabu.

Spośród 495 pacjentów leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (CAE) wystąpiły u 64 pacjentów (12,93%). Mediana czasu do zdarzenia wynosiła 105 dni (61–202). U pacjentów z niskim wskaźnikiem neutrofilii do limfocytów (L-NLR) występowało istotnie wyższe ryzyko wystąpienia CAE (HR=3,64, 95% CI: 1,86; 7,15, p = 0,000). Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia CEA wykazano u pacjentów:

- z większym obciążeniem chorobami współistniejącymi (HR=1,30, 95% CI: 1,0; 1,61, p = 0,014);
- otrzymujących leczenie skojarzone inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych i inhibitory receptora śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) (HR=2,57, 95% CI: 1,37; 4,84, p = 0,003);
- otrzymujących radioterapię klatki piersiowej (HR=32,93, 95% CI: 8,81; 123,14, p = 0,000).

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, kinaza kreatynowa (CK-MB) (95% CI -9,73 do -2,20, p = 0,003) i troponina sercowa I (cTnI) (95% CI -1,06 do -0,06, p = 0,028) były podwyższone, a odstęp QTc wydłużony (95% CI -27,07 do -6,49, p = 0,002). W odniesieniu do niwolumabu, nie wykazano różnic w ryzyku wystąpienia CAE wśród ośmiu badanych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. W poniższej tabeli przedstawiono ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych dla poszczególnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w odniesieniu do niwolumabu.

Tabela 53. Analiza ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych poszczególnymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, z powodu raka [40].

Stosowane inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (w odniesieniu do niwolumabu), n (%)	Pacjenci bez sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych N=431	Pacjenci z sercowo-naczyniowymi zdarzeniami niepożdanymi, N=64	HR [95% CI]	Wartość p
Pembrolizumab	50 (11,60%)	10 (15,63%)	2,43 [0,47; 12,64]	0,292
Atezolizumab	17 (3,94%)	2 (3,13%)	0,63 [0,09; 4,37]	0,635
Sintilimab	159 (36,89%)	28 (43,75%)	1,82 [0,37; 9,01]	0,466
Camrelizumab	94 (21,81%)	13 (20,31%)	1,75 [0,31; 9,74]	0,524
Torpalimab	17 (3,94%)	1 (1,56%)	0,37 [0,02; 5,91]	0,480
Tislelizumab	55 (12,76%)	4 (6,25%)	1,21 [0,18; 8,04]	0,843
Durwalumab	23 (5,34%)	4 (6,25%)	1,30 [0,17; 10,14]	0,802

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania durwalumabu w porównaniu z niwolumabem (widoczny jednakże trend na korzyść niwolumabu). Liczbowo najwyższe ryzyko wystąpienia CAE odnotowano w przypadku pembrolizumabu (HR=2,43).

Podsumowując, pacjenci, którzy stosowali inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych w skojarzeniu z inhibitorami VEGFR, przeszli radioterapię klatki piersiowej, z niskim wskaźnikiem neutrofilii do limfocytów i u których występowało większe obciążenie chorobami współistniejącymi, byli bardziej narażeni na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

14.8. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, w których uwzględniono zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Tabela 54. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu I linii pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeгляды systematyczne z meta-analizą			
Feng i wsp. 2022 [41] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)	<u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności różnych terapii w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed, Web of Science, Cochrane Library do maja 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych oraz leczenia systemowego. <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność różnych terapii systemowych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych; - oceniane punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania jednoramienne, badania dotyczące terapii miejscowej; - duplikaty publikacji lub badania opublikowane w tym samym ośrodku, z pokrywającymi się pacjentami. 	<p>Ostatecznie do meta-analizy włączono 17 badań, w których łącznie oceniono 3632 pacjentów. Tylko jedno badanie – TOPAZ-1 dotyczyło porównania efektywności durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną.</p> <p>Ogółem w opracowaniu uwzględniono następujące interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - durwalumab+gemcytabina+cisplatiną; - gemcytabina+cisplatiną (stanowiąca komparator w większości badań, z uwagi na fakt że opcja ta stanowiła dotychczasowy standard terapeutyczny w leczeniu pacjentów z rozpatrywanej populacji); - gemcytabina+oksaliplatiną+erlotynib; - gemcytabina+oksaliplatiną+panitumumab; - gemcytabina+oksaliplatiną+cetuksymab; - XELOX (kapecytabina+oksaliplatiną); - gemcytabina+oksaliplatiną; - gemcytabina+cisplatiną+cediranib; - gemcytabina+cisplatiną+merestynib; - gemcytabina+ S1; - cisplatiną+ S1; - gemcytabina+cisplatiną+ramucirumab; - FOLFIRINOX (oksaliplatiną+irynotekan+infuzja fluorouracylu); - S1; - gemcytabina; - gemcytabina+vendetanib; - vandetanib; - FUFA (fluorouracyl+folian); - najlepsza opieka wspomagająca. <p>W opracowaniu podkreślono, że w badaniu TOPAZ-1 uczestniczyła największa liczba pacjentów; w</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																						
		<p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne terapie systemowe stosowane w leczeniu I linii pacjentów z rakiem dróg żółciowych (w tym chemioterapie, chemioterapie stosowane w skojarzeniu z immunoterapiami itp.), w tym durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną.</p> <p>Opracowanie przygotowano zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę sieciową przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie TOPAZ-1, uwzględnione w opracowaniu Feng i wsp. 2022 [41].</p>	<p>pozostałych badania liczba zrekrutowanych chorych była relatywnie niska.</p> <p>Poniżej przedstawiono jedynie ogólne informacje na temat porównania durwalumabu stosowanego wraz z gemcytabiną i cisplatiną względem opcji terapeutycznych niestanowiących komparatorów w niniejszej analizie klinicznej. Z uwagi na cel analizy skupiono się głównie na porównaniu wnioskowanej interwencji z gemcytabiną i cisplatiną.</p> <p><u>Przeżycie całkowite</u> Wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wskazują, że stosowanie: - gemcytabiny + cisplatiny (GemCis) + cediranibu (HR= 0,11; 95% CI: 0,00; 2,88); - GemCis + durwalumabu (HR= 0,27; 95% CI: 0,06; 1,29); - GemCis + merestynibu (HR= 0,37; 95% CI: 0,03; 4,36); wiąże się z liczbowym (ale nieistotnym) wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu ze standardowym leczeniem (GemCis).</p> <p>Należy zaznaczyć, że wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotne statystycznie wydłużenie OS w wyniku stosowania durwalumabu+GemCis w porównaniu do GemCis.</p> <p>Tabela 55. Ranking wg SUCRA dla przeżycia całkowitego, dla poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [41].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>SUCRA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatiną+cediranib</td> <td>86,1</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatiną+durwalumab</td> <td>80,4</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatiną+merestynib</td> <td>74,7</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+oksalipiatyna</td> <td>71,5</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+oksalipiatyna+erlotynib</td> <td>69,9</td> </tr> <tr> <td>Kapecytabina+oksalipiatyna (XELOX)</td> <td>68,3</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+oksalipiatyna+panitumumab</td> <td>63,6</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+ S1</td> <td>60,3</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatiną</td> <td>60,2</td> </tr> <tr> <td>S1+cisplatiną</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	SUCRA	Gemcytabina+cisplatiną+cediranib	86,1	Gemcytabina+cisplatiną+durwalumab	80,4	Gemcytabina+cisplatiną+merestynib	74,7	Gemcytabina+oksalipiatyna	71,5	Gemcytabina+oksalipiatyna+erlotynib	69,9	Kapecytabina+oksalipiatyna (XELOX)	68,3	Gemcytabina+oksalipiatyna+panitumumab	63,6	Gemcytabina+ S1	60,3	Gemcytabina+cisplatiną	60,2	S1+cisplatiną	58
Terapia	SUCRA																								
Gemcytabina+cisplatiną+cediranib	86,1																								
Gemcytabina+cisplatiną+durwalumab	80,4																								
Gemcytabina+cisplatiną+merestynib	74,7																								
Gemcytabina+oksalipiatyna	71,5																								
Gemcytabina+oksalipiatyna+erlotynib	69,9																								
Kapecytabina+oksalipiatyna (XELOX)	68,3																								
Gemcytabina+oksalipiatyna+panitumumab	63,6																								
Gemcytabina+ S1	60,3																								
Gemcytabina+cisplatiną	60,2																								
S1+cisplatiną	58																								

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																														
			<table border="1"> <tr> <td>Gemcytabina+oksaliplatyna+cetuksymab</td> <td>51,8</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina</td> <td>38,7</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+vendetanib</td> <td>38,5</td> </tr> <tr> <td>FOLFIRINOX (oksaliplatyna+irynotekan+infuzja fluorouracylu)</td> <td>34,5</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatylna+ramucirumab</td> <td>28,5</td> </tr> <tr> <td>Vandetanib</td> <td>21,9</td> </tr> <tr> <td>Najlepsza opieka wspomagająca</td> <td>17,3</td> </tr> <tr> <td>FUFA (fluorouracyl+folian)</td> <td>17,3</td> </tr> <tr> <td>S1</td> <td>8,4</td> </tr> </table> <p>W rankingu opartym na SUCRA, durwalumab w skojarzeniu z GemCis uplasował się na drugim miejscu pod względem skuteczności, po chemioterapii w skojarzeniu z cediranibem.</p> <p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby</u></p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wskazują, że stosowanie GemCis+merestynibu (HR=0,67; 95% CI: 0,54; 0,83) i GemCis+durwalumabu (HR=0,22; 95% CI: 0,08; 0,62) wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS w porównaniu z GemCis.</p> <p>Tabela 56. Ranking wg SUCRA dla przeżycia wolnego od progresji choroby, dla poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [41].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>SUCRA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gemcytabina+oksaliplatyna+erlotynib</td> <td>91,2</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatylna+durwalumab</td> <td>82,7</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+oksaliplatyna+panitumumab</td> <td>81,2</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+oksaliplatyna+cetuksymab</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>Kapecytabina+oksaliplatyna (XELOX)</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table>	Gemcytabina+oksaliplatyna+cetuksymab	51,8	Gemcytabina	38,7	Gemcytabina+vendetanib	38,5	FOLFIRINOX (oksaliplatyna+irynotekan+infuzja fluorouracylu)	34,5	Gemcytabina+cisplatylna+ramucirumab	28,5	Vandetanib	21,9	Najlepsza opieka wspomagająca	17,3	FUFA (fluorouracyl+folian)	17,3	S1	8,4	Terapia	SUCRA	Gemcytabina+oksaliplatyna+erlotynib	91,2	Gemcytabina+cisplatylna+durwalumab	82,7	Gemcytabina+oksaliplatyna+panitumumab	81,2	Gemcytabina+oksaliplatyna+cetuksymab	79	Kapecytabina+oksaliplatyna (XELOX)	76
Gemcytabina+oksaliplatyna+cetuksymab	51,8																																
Gemcytabina	38,7																																
Gemcytabina+vendetanib	38,5																																
FOLFIRINOX (oksaliplatyna+irynotekan+infuzja fluorouracylu)	34,5																																
Gemcytabina+cisplatylna+ramucirumab	28,5																																
Vandetanib	21,9																																
Najlepsza opieka wspomagająca	17,3																																
FUFA (fluorouracyl+folian)	17,3																																
S1	8,4																																
Terapia	SUCRA																																
Gemcytabina+oksaliplatyna+erlotynib	91,2																																
Gemcytabina+cisplatylna+durwalumab	82,7																																
Gemcytabina+oksaliplatyna+panitumumab	81,2																																
Gemcytabina+oksaliplatyna+cetuksymab	79																																
Kapecytabina+oksaliplatyna (XELOX)	76																																

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																												
			<table border="1"> <tr> <td>Gemcytabina+oksalipiatyna</td> <td>69,5</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatyna+cediranib</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatyna+merestynib</td> <td>64,2</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+ S1</td> <td>63,7</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatyna</td> <td>51,9</td> </tr> <tr> <td>S1+cisplatyna</td> <td>50,5</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+cisplatyna+ramucyrumab</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>FOLFIRINOX (oksalipiatyna+iryntekan+infuzja fluorouracylu)</td> <td>37,1</td> </tr> <tr> <td>S1</td> <td>22,5</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina</td> <td>21,6</td> </tr> <tr> <td>FUFA (fluorouracyl+folian)</td> <td>13,9</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina+vandetanib</td> <td>13,3</td> </tr> <tr> <td>Vandetanib</td> <td>10,5</td> </tr> <tr> <td>Najlepsza opieka wspomagająca</td> <td>6,2</td> </tr> </table> <p>W rankingu opartym na SUCRA, durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią uplasował się na drugim miejscu pod względem skuteczności, po chemioterapii w skojarzeniu z erlotynibem.</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy stosowaniem GemCis i gemcytabiny+oksalipiatyny.</p> <p>Podsumowując, zastosowanie durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną jest jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych.</p>	Gemcytabina+oksalipiatyna	69,5	Gemcytabina+cisplatyna+cediranib	66	Gemcytabina+cisplatyna+merestynib	64,2	Gemcytabina+ S1	63,7	Gemcytabina+cisplatyna	51,9	S1+cisplatyna	50,5	Gemcytabina+cisplatyna+ramucyrumab	49	FOLFIRINOX (oksalipiatyna+iryntekan+infuzja fluorouracylu)	37,1	S1	22,5	Gemcytabina	21,6	FUFA (fluorouracyl+folian)	13,9	Gemcytabina+vandetanib	13,3	Vandetanib	10,5	Najlepsza opieka wspomagająca	6,2
Gemcytabina+oksalipiatyna	69,5																														
Gemcytabina+cisplatyna+cediranib	66																														
Gemcytabina+cisplatyna+merestynib	64,2																														
Gemcytabina+ S1	63,7																														
Gemcytabina+cisplatyna	51,9																														
S1+cisplatyna	50,5																														
Gemcytabina+cisplatyna+ramucyrumab	49																														
FOLFIRINOX (oksalipiatyna+iryntekan+infuzja fluorouracylu)	37,1																														
S1	22,5																														
Gemcytabina	21,6																														
FUFA (fluorouracyl+folian)	13,9																														
Gemcytabina+vandetanib	13,3																														
Vandetanib	10,5																														
Najlepsza opieka wspomagająca	6,2																														

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Yan i wsp. 2023 [42] (ocena w skali AMSTAR 2: niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności różnych terapii skojarzonych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Web of Science, Cochrane Library, EMBASE i clinicaltrials.gov do 11 września 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i rozpatrywanych interwencji; - CNKI; - nie stosowano ograniczeń do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania: randomizowane badania kliniczne i badania kohortowe (w sytuacji gdy było kilka referencji do danego badania, wykorzystywano najaktualniejsze wyniki); - populacja: pacjenci z nieresekcyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego i rakiem dróg żółciowych, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym lub cytologicznym; pacjenci którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego w przypadku raka nieresekcyjnego; pacjenci z co najmniej jedną mierzalną zmianą nowotworową; - interwencje: celowane terapie immunologiczne stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu ze związkami chemioterapeutycznymi (terapię ukierunkowane na: MEK1/2 - binimetynib, EGFR – pemitumumab, cetuksymab, vendetanib, erlotynib, VEGF – bewacyzumab, cediranib, ramucirumab, mTOR - ewerolimus, PD-1/PD-L1 – pembrolizumab, niwolumab, bintrafusp, camrelizumab, durwalumab, MET -</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu włączono 33 badania, w których łącznie oceniono 3087 pacjentów. Tylko jedno badanie – TOPAZ-1 dotyczyło porównania efektywności durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej skupiono się głównie na porównaniu wnioskowanej interwencji z gemcytabiną i cisplatiną.</p> <p>W opracowaniu przytoczono wyniki badania TOPAZ-1, w którym stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych znacząco poprawił przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią (mediana OS w grupie leczonej durwalumabem: 12,8 [95 % CI: 11,1; 14,0] vs placebo: 11,5 [10,1; 12,5] miesiąca). Odnotowano również istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią: mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną wyniosła 7,2 miesiąca w porównaniu z 5,7 miesiąca w przypadku samej chemioterapii (HR = 0,75; p = 0,001). Odsetek pacjentów bez progresji choroby wynosił odpowiednio 34,8% i 24,6% po 9 miesiącach oraz 16,0% i 6,6% po 12 miesiącach. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) również uległ poprawie, i wynosił 26,7% w przypadku durwalumabu/chemioterapii w porównaniu z 18,7% w przypadku samej chemioterapii (OR=1,60 p = 0,011). Częstość występowania działań niepożądanych 3. i 4. stopnia była mniejsza w grupie durwalumabu niż w grupie placebo (62,7% vs 64,9%). Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyniosła odpowiednio 8,9% i 11,4% w grupie leczonej durwalumabem w porównaniu z placebo.</p> <p>W opracowaniu większość wyników zmetaanalizowano zbiorczo dla kilku immunoterapii. Wykazano, że ogólnie stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii istotnie statystycznie poprawia przeżycie całkowite [mediana=15,64 [95% CI: 12,53; 18,90, model efektów losowych] i przeżycie wolne od progresji choroby w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych [mediana=8,56 [6,40; 10,73; model efektów stałych], a także zwiększa szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie [OR=1,613; 95% CI: 1,157; 2,250, model efektów losowych].</p> <p>Podsumowując, stosowanie immunoterapii, w tym z durwalumabu z gemcytabiną i cisplatiną jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>merestynib i CTLA-4 – tremelimumab, ipilimumab; inne: sorafenib, bintrafusp alfa, lenwatynib, toripalimab); - oceniane punkty końcowe: obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania kliniczno-kontrolne, listy, przeglądy, opisy przypadków i artykuły w których nie podano danych pierwotnych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> pemitumumab, cetuksymab, vendetanib, erlotynib, bewacyzumab, cediranib, ramucirumab, ewerolimus, pembrolizumab, niwolumab, bintrafusp, camrelizumab, durwalumab, merestynib, tremelimumab, ipilimumab; inne: sorafenib, bintrafusp alfa, lenwatynib, toripalimab.</p> <p>Opracowanie przygotowano zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Przeprowadzone meta-analizę sieciową z zastosowaniem podejścia częstościowego (frequentist), w zależności od wyniku testu heterogenności stosowano model efektów stałych lub losowych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie TOPAZ-1,</p>	

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		uwzględnione w opracowaniu Yan i wsp. 2023 [42].	
Przegląd systematyczny bez meta-analizy			
<p>Yuan i wsp. 2022 [43] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie dowodów na temat zasadności stosowania immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych i krytyczne podsumowanie danych dotyczących stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Web of Science, materiały konferencyjne opublikowane od stycznia 2017 do maja 2022 roku, - strony rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov i chictr.org.cn.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - artykuły dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Immunoterapie, w tym durwalumab.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie TOPAZ-1, uwzględnione w opracowaniu Yuan i wsp. 2022 [43].</p>	<p>Nie podano dokładnych danych na temat liczby włączonych do przeglądu badań. Uwzględniono badanie TOPAZ-1, które dotyczyło porównania efektywności durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną a także badanie MEDITREME.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej skupiono się głównie na porównaniu wnioskowanej interwencji z gemcytabiną i cisplatyną.</p> <p>W badaniu II fazy (o akronimie MEDITREME, NCT03046862) oceniano zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z GemCis z lub bez tremelimumabu, w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Czterdziestu dziewięciu z 128 włączonych pacjentów, którzy otrzymywali durwalumab w skojarzeniu z GEMCIS, osiągnęło ORR na poziomie 72%, medianę przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 11 miesięcy i medianę przeżycia całkowitego oszacowaną na 18,1 miesiąca. Nie odnotowano istotnej różnicy między grupą leczoną tremelimumabem+durwalumabem+GemCis (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby: 11,9 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego 20,7 miesiąca) w porównaniu z grupą stosującą durwalumab+GemCis. Nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia niepożądane.</p> <p>W opracowaniu przytoczono również wyniki badania TOPAZ-1, które wskazują, że zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z GemCis poprawiało wskaźniki przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Analiza pośrednia potwierdziła, że dodanie durwalumabu do standardowej chemioterapii GemCis istotnie poprawiło przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią (mediana: 12,8 vs 11,5 miesiąca), przeżycie wolne od progresji choroby (mediana 7,2 vs 5,7 miesiąca) i obiektywną odpowiedź na leczenie (26,7% vs 18,7%). Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia nasilenia związane z leczeniem wystąpiły u 62,7% pacjentów otrzymujących durwalumab i 64,9% pacjentów otrzymujących samą chemioterapię. Chociaż wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie jest znacznie mniejszy niż w poprzednich badaniach fazy II, TOPAZ-1 jest bez wątplenia pierwszym badaniem, w którym wykazano istotnie lepsze wyniki w porównaniu z GemCis w leczeniu pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych i może być nowym standardem leczenia.</p> <p>Podsumowując, rola immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych jest obecnie badana, a wyniki trwających badań są oczekiwane z niecierpliwością. Kilka badań wykazało bezpieczeństwo i skuteczność</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			immunoterapii stosowanej w połączeniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym badanie fazy III TOPAZ-1, które zmieni standard terapii pierwszej linii w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.

GemCis – gemcytabina+cisplatyna; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite.

14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TOPAZ-1 [1]-[19].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna (komputerowe wygenerowanie liczb losowych) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na status choroby (nieresekcyjna vs nawrotowa) i pierwotną lokalizację guza (rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych vs rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych vs rak pęcherzyka żółciowego), z wykorzystaniem interaktywnego systemu zapowiedzi głosowej/internetowej (IVRS/IWRS) (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące durwalumab) – zamaskowani: pacjenci, badacze i personel ośrodka.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące durwalumab) – zamaskowani: pacjenci, badacze i personel ośrodka; niezależny niezaślepiiony komitet dodatkowo monitorował dane z zakresu skuteczności co 6 miesięcy.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	W trakcie badania miały miejsce zmiany protokołu

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie MEDITREME [20]-[23].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja blokowa (wielkość bloku 4), przez personel badania, który nie był zaangażowany w dalszy przebieg badania.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne/wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania/przerwania udziału w badaniu były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	W trakcie badania miały miejsce zmiany protokołu

14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 59. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Swanson i wsp. 2022 [39]	Wu i wsp. 2020 [40]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów – brak jednoznacznych danych)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena	5 punktów	5 punktów

14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 60. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Feng i wsp. 2022 [41]	Yan i wsp. 2023 [42]	Yuan i wsp. 2022 [43]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	NIE	TAK	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Feng i wsp. 2022 [41]	Yan i wsp. 2023 [42]	Yuan i wsp. 2022 [43]
	- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.				
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencję; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Feng i wsp. 2022 [41]	Yan i wsp. 2023 [42]	Yuan i wsp. 2022 [43]
	<p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 				
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	<p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	<p>TAK</p>	<p>NIE</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK NIE</p>	<p>NIE</p>	<p>NIE</p>	<p>NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>TAK</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Feng i wsp. 2022 [41]	Yan i wsp. 2023 [42]	Yuan i wsp. 2022 [43]
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	TAK	NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Feng i wsp. 2022 [41]	Yan i wsp. 2023 [42]	Yuan i wsp. 2022 [43]
	** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:				

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 61. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza														
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane.</p> <p>2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane.</p> <p>3 stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane.</p> <p>4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.</p> <p>5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.</p> <p>Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.</p>														
European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)	<p>Kwestionariusz ma na celu ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem pacjenta z chorobą nowotworową. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszący się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Wyniki punktowane są od 0 do 100 dla każdej ze skal objawów, skal funkcjonalnych i ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia wskazują odpowiednio na lepsze funkcjonowanie i stan zdrowia, podczas gdy wyższe wyniki na skalach objawów oznaczają większe nasilenie objawów.</p> <p>Klinicznie istotną różnicę definiuje się jako bezwzględną zmianę wyniku o 10 lub więcej punktów.</p> <p>Źródło: [1] oraz Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W i wsp. Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23). <i>Ginekol Pol.</i> 2010, 81, 262-267.</p>														
European Organisation for Research and Treatment 21-Item Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BIL21)	<p>Kwestionariusz ma na celu ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem pacjenta z rakiem dróg żółciowych. Składa się z 21 pytań: 3 pojedynczych pozycji dotyczących działań niepożądanych związanych z leczeniem, trudności z workami/rurkami drenażowymi oraz obaw związanych z utratą masy ciała, dodatkowo 18 pozycji pogrupowanych jest w 5 skal, które dotyczą objawów bólu (4 pozycje), objawy zmęczenia (3 pozycje), objawów żółtaczki (3 pozycje), objawów lękowych (4 pozycje) oraz objaw związanych z jedzeniem (4 pozycje). Zgłaszane przez pacjentów działania niepożądane oceniane są w nominalnych kategoriach (np. „brak” do „bardzo poważne” lub „w ogóle” do „bardzo”).</p> <p>Klinicznie istotną różnicę definiuje się jako bezwzględną zmianę wyniku o 10 lub więcej punktów.</p> <p>Źródło: [1]</p>														
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table> <p>WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>.</p> <p>[Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/]</p>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.
Stopień	Charakterystyka														
0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.														
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.														
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.														
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.														
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.														
5	Zgon.														

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza		
Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.	Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mieralne).		
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	
	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Zanik wszystkich zmian mieralnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mieralnych i niemieralnych) < 10 mm w osi krótkiej	
	Odpowiedź częściowa (PR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	
	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów zmian mieralnych niespełniająca kryteriów PR i PD.	
	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mieralnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić ≥ 5 mm. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.	
	Kategorie odpowiedzi dla zmian niemieralnych RECIST 1.1.		
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	
	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Zanik wszystkich zmian niemieralnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).	
	Nie-CR i nie-PD	Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemieralnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.	
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemieralnych.		
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.			
Rodzaj odpowiedzi	Definicja		
	Zmiany mieralne	Zmiany niemieralne	Wystąpienia nowej zmiany
CR – odpowiedź całkowita	CR	CR	NIE
PR – odpowiedź częściowa	CR	Nie CR/Nie PD	NIE
	CR	Brak oceny	NIE
	PR	Nie PD lub brak oceny	NIE
SD – stabilna choroba	SD	Nie PD lub brak oceny	NIE
PD – progresja choroby	PD	Każda odpowiedź	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	PD	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	TAK

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
	Brak oceny**	Brak oceny wszystkich zmian	Nie PD	NIE
CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>), PR – częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>), SD –stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>), PD – progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>).				
Źródło: Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf				

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 62. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 63. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [79].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		

Kategoria	Opis	Komentarz
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 64. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [89].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 65. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna

Pytanie	
	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
	Wywiad, bez zamaskowania
	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
	Brak opisu
Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
	Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^{^^}łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 66. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [83].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<p>TAK NIE</p>
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezy danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezy danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 67. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy

Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 24.03.2023 <u>Analiza kliniczna:</u> 21.04.2023

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: marzec 2023) <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 20.03.2023)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.

<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna, rozdz. 8 i 14.8.</u></p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2 i 3. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 3.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.3.; 14.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5., 6, oraz 14.5.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7., rozdz. 14.7.</p>

<i>stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i>	
5. <i>Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i>	Nie dotyczy
6. <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</i>	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.
7. <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</i>	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.

14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	24.03.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 14.1.; protokół w Aneksie (14.13. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, 	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6, ale nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 14.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.12.; rozdz. 14.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobierstwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobierstwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

<i>stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 8 i rozdz. 14.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 14.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, streszczenie.
2.2.1. Synteza jakościowa	

<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 6 i 9 (Dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 14.5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.

<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9, 14.5 i 14.7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9, 14.5 i 14.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 7 i 14.7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 7 i 14.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7 i 14.7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania, 7 i 14.7.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6., rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.