



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Imfinzi (durwalumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka dróg żółciowych
(ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.35.2023

Data ukończenia: 5 października 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez National Cancer Institute (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
D-GC	durwalumab, gemcytabina i cisplatyna
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GC	gemcytabina i cisplatyna
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	61
5.4.	Komentarz Agencji.....	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Źródła.....	83
14.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 01.08.2023
PLR.4500.871.2023.15.PTO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imfinzi, durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05000456031493
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85, Södertälje
Szwecja

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imfinzi, durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05000456031493
Kod ATC	L01FF03 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki)
Substancja czynna	durvalumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
Dawkowanie	<p><i>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.</i></p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym (rak dróg żółciowych RDŻ): 1 500 mg* w skojarzeniu z chemioterapią** co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. (...)</p> <p><i>Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji (...)</i></p> <p><i>W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy (...)</i></p> <p><i>Gdy IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy podać produkt IMFINZI przed podaniem chemioterapii w tym samym dniu</i></p> <p><i>* Pacjenci z RDŻ i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg</i></p> <p><i>** W przypadku, gdy produkt IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy zapoznać się z ChPL gemcytabiny i cisplatyny w celu uzyskania informacji o dawkowaniu</i></p>
Droga podania	Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożyłnej trwającej 1 godzinę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w środowisku 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.</i></p> <p><i>Durvalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durvalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektowna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.</i></p>

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Europejskiej Agencji Leków, oprócz wnioskowanego opakowania 10 ml jest dostępny również:

- Imfinzi, 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka (2,4 ml).

Źródło: ChPL Imfinzi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 r. Data wydania pozwolenia do obrotu dla raka dróg żółciowych: 16 grudnia 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</i> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. • <i>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</i> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP). • <i>Rak dróg żółciowych (RDŻ)</i> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ). • <i>Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)</i> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie. Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie zarządzania ryzykiem. Produkt leczniczy Imfinzi będzie dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).

Źródło: ChPL Imfinzi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Imfinzi [redacted] osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Produkt Imfinzi był natomiast oceniany dwukrotnie w 2021 r.:

- w ramach wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (AWA Imfinzi OT.4231.27.2021¹, pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości² nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku i negatywna rekomendacja Prezesa ATMiT³ nr 97/2021 z dnia 27 lipca 2021 r.;
- w ramach wykazu TLK⁴: technologia Imfinzi była oceniana, w tym samym wskazaniu co powyżej (pierwsza linia leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca u osób dorosłych w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną). W ocenie Rady Imfinzi uznano za technologię lekową o wysokiej wartości klinicznej.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7414-87-2021-zlc>

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/SRP/U_31_202_26072021_s_97_Imfinzi_durwalumabum_w_ref_zacz_REOPT_R.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/REK/2021_07_27_BP_RP_97_2021_Imfinzi_czarna_REOPTR.pdf

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/wykaz-tlk>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1218.0, Durwalumab
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” [redacted]
[redacted]	[redacted]

	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Imfinzi obejmuje m.in. stosowanie leku w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Imfinzi, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.
Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Imfinzi ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C22.1 - Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (Cholangiocarcinoma);

C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego;

C24.0 - Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (Drogi żółciowe BNO, Przewód żółciowy wspólny, Przewód pęcherzykowy, Przewód wątrobowy wspólny);

C24.1 - Brodawka większa dwunastnicy Vatera;

C24.8 - Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (Nowotwory złośliwe dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych, Nowotwory złośliwe dróg żółciowych, których punkt wyjścia nie może być sklasyfikowany w kategoriach C22.0-C24.1)

C24.9 - Drogi żółciowe, nie określone

Rak dróg żółciowych – najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ) dróg żółciowych. Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi mniej niż 10% przypadków RDŻ.

Rak pęcherzyka żółciowego to nowotwór złośliwy, wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Przyczyny raka pęcherzyka żółciowego nie są dokładnie znane. Za czynniki ryzyka uważa się:

- wieloletnią kamicyę pęcherzykową, zwłaszcza ze złożami powyżej 3 cm,
- polipy pęcherzyka żółciowego powyżej 1 cm średnicy,
- torbiele dróg żółciowych,
- przewlekłe, wapniejące zapalenie pęcherzyka,
- wiek – najczęściej po 50. r.ż.

Źródło: mp.pl <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/pecherzyk/50819.rak-pecherzyka-zolciowego>

Raki brodawki Vatera stanowią różnorodną grupę raków, które rozrastają się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową.

Źródło: mp.pl, <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/pecherzyk/50820.rak-brodawki-vatera>

Klasyfikacja

Podział raka dróg żółciowych na podstawie lokalizacji:

5

6

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/AWA/087_OT.4231.27.2021_Imfinzi_AWA_2021.07.15_BIP_REOPTR.pdf

1) rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (10-15%),

2) rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – górnych (guz Klatskina; powyżej lub obejmujący miejsce podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy) (60-70%) i dolnych (w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego) (20-30%).

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>.

Wśród nowotworów pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się raki: dna (60%), trzonu (30%), szyi (10%).

Ponad 90% nowotworów złośliwych pęcherzyka żółciowego stanowią raki gruczolowe (adenocarcinoma). Do pozostałych nowotworów należą raki płaskonabłonkowe (około 2%), rakowiaki, mięsaki, czerniaki i inne.

Etiologia i patogenez

Czynnikami ryzyka raka dróg żółciowych są: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, torbiele dróg żółciowych, kamica dróg żółciowych (zwłaszcza wewnątrzwątrobowa, wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), intestacja przywrami. W patogenezie bierze się pod uwagę działanie karcynogenów środowiskowych, tj.: dioksyny, nitrozaminy, toluen, pochodne benzenu, a także zakażenie wirusami HBV, HCV, HIV. Przerzuty powstają głównie drogą naczyń chłonnych i jako wszczepy w jamie otrzewnej. Przerzuty odległe drogą krwi występują późno.

Czynnikami ryzyka raka pęcherzyka żółciowego są: wieloletnia kamica pęcherzyka żółciowego, pęcherzyk porcelanowy (wysycony solami wapnia), torbiele dróg żółciowych, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego. Może się on rozwinąć w przebiegu niektórych zespołów rodzinnej polipowatości: zespół Gardnera, zespół Peutza i Jeghersa. Cienka ściana pęcherzyka żółciowego bez wyraźnej warstwy mięśniowej umożliwia rakowi szybkie szerzenie się przez naciekanie sąsiednich tkanek i narządów (wątroby, dróg żółciowych, okrężnicy, dwunastnicy) oraz przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Rak pęcherzyka szerzy się znacznie szybciej niż raki zlokalizowane w innych odcinkach przewodu pokarmowego.

Guzy brodawki Vatera mogą występować sporadycznie, głównie w starszym wieku lub jako element zespołów uwarunkowanych genetycznie (FAP lub zespół Lyncha). W części przypadków mają charakter łagodnego gruczolaka. Czynnikiem zwiększającym 100-200-krotnie ryzyko wystąpienia gruczolakoraka brodawki Vatera jest uwarunkowany genetycznie zespół polipowatości rodzinnej. Rak może się rozrastać do światła przewodu pokarmowego lub wzdłuż przewodów żółciowych.

Źródło: Raport OT.4320.5.2020, PTOK 2015

Epidemiologia

Rak dróg żółciowych stanowi około 3% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego i około 10% pierwotnych nowotworów wątroby. Chorobowość wynosi 0,01–0,46%, a zapadalność waha się od 1–2/100 000 w USA i UK do 50–113/100 000 w krajach Południowowschodniej Azji (jest większy z uwagi na infekcje pasożytnicze wątroby, m.in. fascjolozę). Choroba występuje częściej u mężczyzn (1,3:1).

Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej osoby > 60 roku życia, kobiety 3-4 x częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

Rak brodawki Vatera jest względnie rzadkim nowotworem. Występuje z częstością 0,57 na 100 000 osób na rok, stanowiąc około 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego i 20% raków zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

Źródło: Raport: OT.4320.5.2020, mp.pl <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/pecherzyk/50820.rak-brodawki-vatera>

Rokowanie

Średni czas przeżycia pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego ~6 mies. Czas przeżycia po operacji zależy od stopnia zaawansowania klinicznego: od >90% w stopniu I do maks. 15% 5-letnich w stopniu IV (wg TNM).

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.6>.

Większość chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10% (20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo). Pojawienie się żółtaczki i świądu świadczy zwykle o znacznym zaawansowaniu raka; u większości chorych na tym etapie jest już nieresekcyjny, a czas przeżycia nie przekracza zazwyczaj 12 mies. od chwili rozpoznania.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką: od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż wynosi 600 pacjentów.

Tabela 5. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z gruczolakorakiem dróg żółciowych	ok. 1200	ok. 800	ok. 60%
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych.	ok. 800		ok. 50%
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż., u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).	ok. 420		ok. 50%
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”	ok. 600		ok. 50%
Źródło	Krajowy Rejestr Nowotworów Onkologia Kliniczna pod red M. Krzakowskiego Szacunek własny		

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 wyniosła: 6 832 w 2018 r., 7 102 w 2019 r., 6 547 w 2020 r., 6 747 w 2021 r. i 6 985 w 2022 r.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2022 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10*	Lata				
	2018	2019	2020	2021	2022
C22.1	981	1 094	1 075	1 215	1 284
C23	3 146	3 145	2 665	2 644	2 660
C24.0	643	657	600	728	816
C24.1	1 068	1 132	1 180	1 241	1 296
C24.8	498	487	457	473	506
C24.9	1 031	1 150	1 182	1 245	1 298
Suma**	6 832	7 102	6 547	6 747	6 985

* C22.1 – Rak przewodów żółciowych wewnątrztrętrowych; C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego; C24.0 – Drogi żółciowe zewnętrzne; C24.1 – Brodawka większa dwunastnicy Vatera; C24.8 – Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych; C24.9 – Drogi żółciowe, umiejscowienie nieokreślone

** indywidualne numery PESEL

Zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego B.6 („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w 2021 r. leczonych durwalumabem było 336 pacjentów, natomiast w 2022 r. 680 pacjentów.

Tabela 7 Liczba pacjentów oraz koszty terapii durwalumabem w programie B.6 w latach 2021-2022

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych za substancję czynną [PLN]
2021	336	33 686 781,02
2022	680	75 898 002,41

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9, u których zastosowano leczenie skojarzeniem: gemcytabina + cisplatyna (GC) bez rozróżnienia na linie leczenia.

Zgodnie z danymi NFZ schemat GC sfinansowano u: 769 pacjentów w 2018 r., 865 w 2019 r., 852 w 2020 r., 846 w 2021 r. oraz 949 w 2022 r.

Tabela 8 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg. kodu ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 u których zastosowano leczenie skojarzeniem: gemcytabina + cisplatyna

Schemat	2018	2019	2020	2021	2022
Gemcytabina + cisplatyna	769	865	852	846	949

W ramach RDTL durwalumab nie podlegał refundacji u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg. kodu ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9. Wszyscy pacjenci stosujący durwalumab w RDTL mieli rozpoznany nowotwór płuca.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 2.10.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>)
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
 - American Journal of Managed Care (<https://www.ajmc.com/>),
 - Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2023, w przypadku wytycznych polskich włączano także aktualne wytyczne, opublikowane w latach wcześniejszych.

Odnaleziono 11 dokumentów wytycznych dotyczących I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym / nieresekcyjnym rakiem dróg żółciowych: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2015 r., wytyczne Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) z 2018 r., National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society for Medical Oncology z 2022 r. (ESMO), European Association for the Study of the Liver - International Liver Cancer Association (EASL-ILCA) z 2023 r., British Society of Gastroenterology (BSG) z 2023 r., Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) z 2021 r., zalecenia konsensusu ekspertów europejskich (Europa) z 2020 r., wytyczne Cholangiocarcinoma Working Group (Włochy) z 2020 r., National Cancer Institute (NCI) z 2022 r. i zalecenia Alberta Health Service (AHS) z 2023 r.

Część odnalezionych wytycznych opublikowana została przed datą rejestracji ocenianego leku w omawianym wskazaniu, tj. PTOK 2015, SEOM 2021, PTG-E 2018, zalecenia konsensusu ekspertów europejskich z 2020 r. i wytyczne Cholangiocarcinoma Working Group (Włochy) z 2020 r. PTOK 2015 w raku dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych po nieradykalnej resekcji zaleca gemcytabinę i cisplatynę (GC) jako standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, natomiast w raku wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych paliatywną chemioterapię fluorouracylem lub gemcytabiną. W nawrotach zalecana jest paliatywna chemioterapia. Wytyczne SEOM 2021 dotyczą leczenia raka pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych, okołowodniowych oraz dystalnych, w przypadku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego raka jako leczenie z wyboru I linii wskazują chemioterapię systemową, a w chorobie przerzutowej schemat GC u sprawnych pacjentów. Konsensus ekspertów z 2020 r. i wytyczne Cholangiocarcinoma Working Group (Włochy) z 2020 r. w I linii leczenia nieresekcyjnego raka dróg żółciowych zalecają także terapię GC. W przerzutowym raku brodawki Vatera PTOK 2015 również zaleca zastosowanie skojarzenie GC. W wytycznych PTG-E nie odniesiono się do terapii raka dróg żółciowych.

Wytyczne opublikowane w latach 2022-2023 odnoszą się już w większości także do możliwości zastosowania **durwalumabu**. NCCN 2023 w nieoperacyjnym i przerzutowym raku dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego wskazuje, że preferowanym podstawowym schematem leczenia jest **durwalumab+ gemcytabina + cisplatyna (D-GC)**. Zgodnie z NCCN 2023 schemat **D-GC** jest również zalecaną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby >6 miesięcy po operacji mającej na celu wyleczenie i >6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego.

ESMO 2023 w leczeniu raka dróg żółciowych ogółem wskazuje GC jako standard postępowania, i zaleca, aby uwzględnić skojarzenie **D-GC** w pierwszej linii leczenia. Również EASL-ILCA 2023 u pacjentów z nieresekcyjnym, wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i dobrym stanie sprawności ogólnej rekomenduje schemat GC jako chemioterapię pierwszego rzutu, z dodatkiem **durwalumabu** jeżeli jest dostępny. W przypadku pacjentów z gorszym stanem sprawności, według EASL-ILCA 2023 monoterapia gemcytabiną lub terapia skojarzona z fluoropirymidyną mogą zapewnić porównywalną skuteczność przy mniejszej liczbie działań niepożądanych.

AHS z 2023 r. w nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakoraku pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i złożonym raku dróg żółciowych wątrobowokomórkowych, jako leczenie preferowane wskazuje **D-GC**.

Z kolei BSG 2023 rekomenduje jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych schemat GC, immunoterapia może być dodana do GC, jeśli jest zatwierdzona i dostępna, z uwzględnieniem korzyści i toksyczności leczenia. Również NCI z 2022 r. w leczeniu nieresekcyjnego raka dróg żółciowych (w tym przerzutowego lub nawrotowego) zaleca GC, jako standard leczenia I linii i wskazuje, że zastosowanie **D-GC** może stanowić nowy standard terapeutyczny w leczeniu I linii.

Do postępowania w przerzutowym raku brodawki Vatera odniósł się jedynie NCCN 2023, który u pacjentów z ECOG 0-1 zaleca różne schematy chemioterapii, w tym m.in. schemat **D-GC**.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2015 (Polska) Konflikt interesów:	Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych <i>Podstawową metodą terapii jest leczenie chirurgiczne — u części chorych operowanych radykalnie jest możliwe wyleczenie. Chemioterapia i radioterapia (RTH) mają znacznie mniejsze znaczenie. Z uwagi na naciekanie naczyń i przerzuty do węzłów chłonnych zabiegi resekcyjne można wykonać w małej grupie ściśle</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
brak informacji Źródło finansowania: brak informacji	<p>wyselekcjonowanych chorych.</p> <p><i>U chorych po nieradykalnej mikroskopowo resekcji raka dróg żółciowych wykorzystanie pooperacyjnej CRTH, po której następuje chemioterapia (CTH), może korzystnie wpływać na czas przeżycia, chociaż dane na to wskazujące pochodzą głównie z analiz retrospektywnych.</i></p> <p><i>CTH zawierającą gemcytabinę i cisplatynę powinno się uznać za standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej. U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii GCB lub skojarzenia GCB i FU. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.</i></p> <p><i>Nie ustalono powszechnie przyjętych schematów obserwacji po radykalnym leczeniu chorych na raka pęcherzyka żółciowego lub raka dróg żółciowych. W nawrotach należy rozważyć paliatywną CTH.</i></p> <p>Wytyczne nie uwzględniają ocenianej technologii.</p> <p>Pierwotne nowotwory wątroby, w tym rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</p> <p>Radykalne leczenie jest możliwe wyłącznie u chorych z nowotworem operacyjnym. Po niedoszczętnej resekcjach należy rozważyć paliatywną CTH FU lub GCB. Zasady prowadzenia paliatywnej chemioterapii chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie jak w raku pęcherzyka żółciowego lub raku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (opisanych wyżej).</p> <p>Rak brodawki Vatera</p> <p>Wartość CTH w paliatywnym leczeniu (po resekcji) jest niepewna. Mimo to u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej należy rozważyć zastosowanie skojarzenia GCB z cisplatyną, ponieważ w badaniu III fazy, obejmującym również chorych z tym nowotworem, wykazano wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią GCB (patrz podrozdział na temat raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych).</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>
PTG-E 2018 Polska	<p>Wytyczne Sekcji Hepatologicznej PTG-E dotyczą postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych – poniżej opisano wyłącznie zalecenia dotyczące raka dróg żółciowych</p> <p>Rak dróg żółciowych (CCA, ang. cholangiocarcinoma) występuje jako powłkanie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC).</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w zależności od lokalizacji i zaawansowania raka oraz stopnia niewydolności wątroby są resekcja, transplantacja wątroby, chemioterapia, radioterapia stereotaktyczna, terapia fotodynamiczna lub brachyterapia. Wyniki leczenia są na ogół złe i zależą od zasięgu zmian nowotworowych oraz naciekania przez guz struktur naczyniowych, limfatycznych i nerwowych.</p> <p>W zdecydowanej większości przypadków rozpoznanie CCA stanowi przeciwwskazanie do transplantacji wątroby. Leczenie to jest możliwe wyłącznie w wybranych przypadkach wewnątrzwątrobowego CCA i bardzo wczesnych postaci zewnątrzwątrobowego CCA, zwłaszcza po wcześniej przeprowadzonej brachyterapii lub chemioterapii.</p> <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2023 (USA) Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji	<p>Schemat leczenia systemowego raka dróg żółciowych wg wytycznych NCCN wer. 2.2023, gruczolakoraka ampułkowego wer. 2.2023.</p> <p>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej.</p> <p><u>Leczenie podstawowe choroby nieoperacyjnej i przerzutowej (rak dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego)</u></p> <p>- Preferowane schematy: durwalumab+ gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1) - jest również zalecaną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby >6 miesięcy po operacji mającej na celu wyleczenie i >6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego.</p> <p>- Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1) • FOLFOX • Kapecytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + paklitaksel związany z a buminą • Gemcytabinba + kapecytabina • Gemcytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą (2B) • Pojedyncze substancje/ monoterapie: 5-fluorouracyl, kapecytabina, gemcytabina <p>- Przydatne w określonych sytuacjach: terapia celowana</p> <p><u>Gruczolakorak ampułkowy (rak brodawki Vatera) choroba przerzutowa, typ trzustkowo-żółciowy i mieszany,</u></p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <p>a) Pacjenci o dobrym stanie zdrowia (ECOG: 0-1),</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX lub zmodyf. FILFIRINOX • Gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą • Gemcytabina + kapecytabina • Gemcytabina + cisplatyna • Gemcytabina + cisplatyna + durwalumab <p>b) Pacjenci o złym stanie zdrowia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapecytabina • 5-fluorouracyl + leukoworyna • Gemcytabina • W przypadku wybranych pacjentów z ECOG 2 należy rozważyć schematy wieloskładnikowe: FOLFOX lub gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą. <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2B – w oparciu o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus, że interwencja jest właściwa. 3 – w oparciu o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do tego, czy interwencja jest właściwa.</p>
<p>ESMO 2022 Europa Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: ESMO</p>	<p>Postępowanie w chorobie zaawansowanej i przerzutowej raka dróg żółciowych Leczenie pierwszej linii: Cisplatyna+gemcytabina jest zalecana jako standard leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z ogólnym stanem zdrowia 0-1 [I, A]. Połączenie cisplatyna+ gemcytabina z durwalumabem powinno być wzięte pod uwagę w pierwszej linii leczenia raka dróg żółciowych [I, A] Oksaliplatyna można zastąpić cisplatyną w przypadku problemów z nerkami [II, B]. Monoterapię gemcytabiną można stosować u pacjentów z ogólnym stanem zdrowia 2 [IV, B]. Wytyczne nie obejmowały zaleceń dla raka pęcherzyka żółciowego lub nowotworu brodawki Vatera, wskazano jedynie, że nowotwór brodawki Vatera z uwagi na rzadkie występowanie, czasem uwzględniany jest w badaniach dot. zaawansowanej postaci raka dróg żółciowych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane C – niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT bez heterogeniczności. II - małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością. III – prospektywne badania kohortowe. IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”.</p>
<p>EASL-ILCA 2023 Europa Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne postępowania w wewnątrzwątrobowym raku dróg żółciowych Pacjenci z nieresekcyjnym wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych i dobrym stanie sprawności ogólnej powinni być leczeni za pomocą schematu GC (jako chemioterapia pierwszego rzutu), z dodatkiem durwalumabu jeżeli jest dostępny (silna rekomendacja, mocny konsensus). W przypadku pacjentów z gorszym stanem sprawności, monoterapia gemcytabiną lub terapia skojarzona z fluoropirymidyną mogą zapewnić porównywalną skuteczność przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. Wytyczne nie obejmowały zaleceń dla raka pęcherzyka żółciowego lub nowotworu brodawki Vatera.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przeglądy systematyczne (jednorodne) badań RCT 2. Badania RCT lub badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne badań o niższej jakości (tj. bez randomizacji, retrospektywnych) 3. Przeglądy systematyczne badań o niższej jakości (tj. bez randomizacji, retrospektywnych) 4. Serie przypadków, kontrole historyczne 5. Opinia eksperta <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p>Silna – powinno, należy, jest zalecane; nie powinno, nie należy, nie jest zalecane Słaba lub otwarta – może, sugeruje się; nie może, nie jest sugerowane</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BSG 2023 Wielka Brytania Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak</p>	<p>Leczenie raka dróg żółciowych</p> <p>1. Chemioterapia cisplatyna plus gemcytabina jest rekomendowana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Immunoterapia może być dodana do chemioterapii GC, jeśli jest zatwierdzona i dostępna, z uwzględnieniem korzyści i toksyczności. (siła rekomendacji: silna. Jakość dowodów: wysoka).</p> <p>Wytyczne nie wskazały konkretnych schematów chemioterapii, wspomniano jednak o badaniach z zastosowaniem durwalumabu i pembrolizumabu.</p> <p>Wytyczne nie obejmowały zaleceń dla raka pęcherzyka żółciowego lub nowotworu brodawki Vatera.</p> <p>a) Wysoka jakość dowodów: Autorzy są bardzo przekonani, że przedstawione oszacowania są bardzo zbliżone do wartości rzeczywistej. Można to zinterpretować w następujący sposób: istnieje bardzo niskie prawdopodobieństwo, że zostaną przedstawione badania zmieniające przedstawione wnioski.</p> <p>b) Umiarkowana jakość dowodów: Autorzy są , że pewni, że przedstawione oszacowania są bliskie wartości prawdziwej, ale również jest możliwe, że będą się znacznie różnić. Stąd dalsze badania mogą całkowicie zmienić wnioski.</p> <p>c) Niska jakość dowodów: Autorzy nie są pewni szacowanego efektu i rzeczywista wartość może się znacznie różnić – to znaczy, że dalsze badania prawdopodobnie zmienią przedstawione wnioski w całości.</p> <p>d) Bardzo niska jakość dowodów: Autorzy nie posiadają zaufania do przedstawionych oszacowań i jest prawdopodobne, że wartość prawdziwa zasadniczo się od nich różni. Można to zinterpretować, że nowe badania najprawdopodobniej zmienią całkowicie prezentowane wnioski.</p> <p>Jakość dowodów: GRADE</p>
<p>SEOM 2021 (Hiszpania) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka dróg żółciowych (w tym rak pęcherzyka żółciowego, rak dróg żółciowych wewnątrztrawobowych, okołownękowych i dystalnych)</u></p> <p>Zalecenia postępowania w raku dróg żółciowych – choroba miejscowo zaawansowana</p> <p>W przypadku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego raka dróg żółciowych leczeniem z wyboru jest chemioterapia systemowa stosowana od początku leczenia (I, B).</p> <p>Terapię lokoregionalną można rozważyć dopiero po początkowym okresie co najmniej 3–4 miesięcy chemioterapii ogólnoustrojowej (II, B).</p> <p>Zalecenia postępowania w raku dróg żółciowych – choroba przerzutowa</p> <p>Gemcytabina i cisplatyna są leczeniem z wyboru jako terapia pierwszego rzutu u sprawnych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (I, A).</p> <p>Oksaliplatyna może stanowić alternatywę dla cisplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a u pacjentów słabych można rozważyć monoterapię gemcytabiną lub fluoropirymidynami (II, B).</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A: Zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany.</p> <p>B: Zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność — lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany.</p> <p>C: Dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemioprotekcyjnej lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny.</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>I: Dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT</p> <p>II: Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z > 1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych</p> <p>III: Dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich.</p>
<p>Konsensus ekspertów 2020 (Europa) Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Konsensus ekspertów zatwierdzony przez Europejską Sieć Badań nad Rakiem Dróg Żółciowych</p> <p>I linia leczenia nieresekcyjnego raka dróg żółciowych: terapia systemowa: gemcytabina + cisplatyna.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do durwalumabu.</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>
<p>Włochy 2020 Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne Cholangiocarcinoma Working Group</p> <p>U pacjentów z nieresekcyjnym zaawansowanym rakiem dróg żółciowych i dobrym stanem sprawności (ECOG PS 0-1) zalecane jest skojarzenie cisplatyny z gemcytabiną jako chemioterapia pierwszego rzutu (siła zalecenia: SILNA na korzyść; jakość dowodów: WYSOKA).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCI 2023 USA</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Leczenie nieresekcyjnego raka dróg żółciowych (w tym przerzutowego lub nawrotowego)</p> <p>Do opcji leczenia należą: terapia paliatywna, chemioterapia, immunoterapia i terapie celowane.</p> <p>W przypadku pacjentów z odpowiednim stanem sprawności i przy zachowanej funkcji narządów można zastosować następujące schematy chemioterapii systemowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gemcytabinę i cisplatynę [poziom dowodów: A1], która jest standardowym leczeniem I linii; - kapecytabinę i oksaliplatinę (XELOX), - gemcytabinę i oksaliplatinę (GEMOX); - gemcytabinę i kapecytabinę. <p>Wyniki badania TOPAZ-1 wskazują, że zastosowanie durwalumabu może stanowić nowy standard terapeutyczny w leczeniu I linii, w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.</p> <p>W przypadku pacjentów ze specyficznymi mutacjami należy rozważyć udział w badaniu klinicznym.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A1 – randomizowane badania kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) oceniające przeżycie całkowite, całkowite przeżycie od określonego czasu, śmiertelność całkowitą lub śmiertelność z określonej przyczyny.</p> <p>B1 - randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p>C3 - seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania do których nie włączano kolejno pacjentów, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi na leczenie lub pomiar jakości życia.</p>
<p>AHS 2023 Kanada</p> <p>Konflikt interesów: podano informacje</p> <p>Źródło finansowania: własne środki</p>	<p>Choroba nieoperacyjna lub z przerzutami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować elementy leczenia paliatywnego w celu utrzymania i/lub poprawy jakości życia. W pewnych okolicznościach można rozważyć radioterapię lub operację paliatywną. Należy rozważyć wczesne skierowanie do leczenia paliatywnego w celu leczenia objawów. • Pacjenci z gruczolakorakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem dróg żółciowych i złożonym rakiem dróg żółciowych wątrobowokomórkowych są leczeni podobnie, chociaż rokowanie może się różnić w zależności od podtypu nowotworu. • Leczenie preferowane: durwalumab z gemcytabiną i cisplatyną przez maksymalnie osiem cykli, a następnie monoterapia durwalumabem (poziom dowodów I, stopień zalecenia A). <p>Alternatywnie: gemcytabina + cisplatyna (poziom dowodów 1).</p> <p>Poziomy dowodów</p> <p>I: Dowody z co najmniej jednego dużego, badania RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją, pozbawionych heterogeniczności.</p> <p>II: Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, w których wykazano heterogeniczność.</p> <p>III: Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</p> <p>V: Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinia ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń</p> <p>A.: Mocne dowody na skuteczność i znaczne korzyści kliniczne; zdecydowanie zalecane.</p> <p>B: Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane.</p> <p>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty itp.); opcjonalny.</p> <p>D: Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; generalnie nie zalecane.</p> <p>E: Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; nigdy nie zalecane.</p>

Skróty: AHS – Alberta Health Service; BSH – British Society for Gastroenterology; D-GC – durwalumab + gemcytabina + cisplatyna; EASL – European Association for the Study of the Liver; ESMO – European Society for Medical Oncology; GC – gemcytabina + cisplatyna; ILCA – International Liver Cancer Association; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NCI – National Cancer Institute; PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;; RT – radioterapia; SEOM – Spanish Society of Medical Oncology

Na poniższym rysunku zaprezentowano ścieżkę postępowania u dorosłych pacjentów w ramach I linii leczenia:

- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka dróg żółciowych,
- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka dróg żółciowych, z nawrotem choroby po poprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną,

opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ⁷ dot. finansowania terapii w tym wskazaniu. Na rysunku znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 września 2023 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku I linii leczenia chorych na zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka dróg żółciowych z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii

<p>Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (przerzutowy)</p> <p><u>terapie refundowane:</u> GC, gemcytabina-oksaliplatyna, gemcytabina, gemcytabina-fluorouracyl, FOLFOX, kapecytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + kapecytabina, 5-fluorouracyl, kapecytabina</p> <p><u>terapie nierefundowane:</u> D-GC, immunoterapia-GC, gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą, gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą</p> <p>Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (nieresekcyjny)</p> <p><u>terapie refundowane:</u> GC, gemcytabina-oksaliplatyna, gemcytabina, FOLFOX, kapecytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + kapecytabina, 5-fluorouracyl, kapecytabina</p> <p><u>terapie nierefundowane:</u> D-GC, immunoterapia-GC, gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą, gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą</p>	<p>Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych (przerzutowy)</p> <p><u>terapie refundowane:</u> fluorouracyl, gemcytabina, gemcytabina-oksaliplatyna, GC, FOLFOX, kapecytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + kapecytabina, kapecytabina</p> <p><u>terapie nierefundowane:</u> D-GC, immunoterapia-GC, gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą, gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą</p> <p>Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych (nieresekcyjny)</p> <p><u>terapie refundowane:</u> GC, gemcytabina, gemcytabina-oksaliplatyna, FOLFOX, kapecytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + kapecytabina, 5-fluorouracyl, kapecytabina</p> <p><u>terapie nierefundowane:</u> D-GC, immunoterapia-GC, gemcytabina-fluoropirymidyna*, gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą, gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą</p>
<p>Rak pęcherzyka żółciowego (przerzutowy lub nieresekcyjny)</p> <p><u>terapie refundowane:</u> GC, gemcytabina, gemcytabina-fluorouracyl, FOLFOX, kapecytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + kapecytabina / oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, kapecytabina, gemcytabina</p> <p><u>terapie nierefundowane:</u> D-GC, gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą, gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą</p>	<p>Rak brodawki Vatera (przerzutowy)</p> <p><u>terapie refundowane:</u> FOLFOX, FOLFIRINOX lub zmodyf. FOLFIRINOX, gemcytabina + kapecytabina, gemcytabina + cisplatyna, kapecytabina, gemcytabina</p> <p><u>terapie nierefundowane:</u> D-GC, gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą, 5-fluorouracyl + leukoworyna*</p>

FOLFIRINOX – leukoworyna* +, fluorouracyl +, irinotekan + oksaliplatyna; FOLFOX – kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna; D-GC – durwalumab + gemcytabina + cisplatyna; GC – gemcytabina + cisplatyna

* substancja nierefundowana zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

Tabela 10. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Nadal zbyt późno rozpoznawane są w/w nowotwory, często zaawansowanie choroby ma wpływ na pogorszenie wydolności wątroby co uniemożliwia podjęcie aktywnego leczenia nawet o założeniu paliatywnym.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wczesne rozpoznanie umożliwiające radykalne leczenie operacyjne co jest zawsze najbardziej efektywnym leczeniem jak zresztą w większości nowotworów. W tym celu podstawa to uświadamianie społeczeństwu o niebagatelizowaniu objawów, które mogą być pierwszymi symptomami choroby, a nie zgłaszanie się w momencie gdy pojawia się żółtaczka towarzysząca naturalnie już rozwiniętej postaci w/w nowotworów.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Jasno określone kryteria włączenia powinny eliminować ewentualne problemy
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Programy Lekowe z jasno sprecyzowanymi kryteriami włączenia jak i wyłączenia nie stwarzają ryzyka ewentualnych nadużyć
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Nie mam zdania
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Chorzy z granicznymi wartościami wydolności nerek

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Gem + DDP	50%	20%
	FOLFOX/ GEM + OXA GEM +5FU	10%	10%
	5FU-mono/Gem- mono/ DDP -mono	20%	20%
	BSC	20%	20%
Źródło	Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Rekomendacje NCCN V2.2023		

5FU-mono – monoterapia 5-fluorouracylem; BSC – najlepsze leczenie wspomagające; DDP-mono – monoterapia cisplatyną; FOLFOX – kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna; GEM mono – monoterapia gemcytabiną; GEM + OXA – gemcytabina + oksaliplatyna; GEM +5FU – gemcytabina + 5-fluorouracyl

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii odniosła się również do prośby MZ o ocenę, czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” załączonego projektu programu „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu. W przypadku odpowiedzi negatywnej proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowej terapii? Dr n. med. Filipczyk-Cisarż odpowiedziała na powyższe pytanie twierdząco.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r.⁸ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023, poz. 73), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu rak dróg żółciowych są:

- w ramach chemioterapii katalog C w leczeniu raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9): kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, 5-fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla skojarzenia durwalumabu, gemcytabiny i cisplatyny wskazał zastosowanie gemcytabiny i cisplatyny. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Gemcytabina + cisplatyna	<p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, standardem postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest stosowanie chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatinie, w przypadku pacjentów w odpowiednim stanie sprawności. Jeśli istnieją obawy dotyczące czynności nerek pacjenta, cisplatinę można zastąpić karboplatiną lub oksaliplatiną. U pacjentów w złym stanie ogólnym jako leczenie pierwszego rzutu można zastosować monoterapię gemcytabiną.</p> <p>W Polsce aktualnie, poza substancjami ujętymi w katalogu chemioterapii (w tym gemcytabiną i cisplatiną), nie są refundowane inne opcje możliwe do zastosowania w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>Wnioskowaną interwencję stanowi zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu ze standardem terapeutycznym, tj. gemcytabiną i cisplatiną, zatem należy oczekiwać, że do terapii tej będą kwalifikowani jedynie pacjenci, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania gemcytabiny i cisplatyny. Zatem inne opcje terapeutyczne, tj. inne schematy chemioterapii będą stosowane w innej subpopulacji pacjentów (czyli osób nie mogących stosować gemcytabiny i/lub cisplatyny) i nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora dla wnioskowanej interwencji.</p> <p>Gemcytabina stosowana w skojarzeniu z cisplatiną została uznana za standard terapeutyczny w leczeniu rozpatrywanego wskazania również w analizach dla oksaliplatyny, a także podczas oceny prowadzonej przez kanadyjską agencję oceny technologii medycznych CADTH oraz francuską agencję HAS.</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Szczegółowy komentarz pod tabelą.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej. Zgodnie z opinią ekspertki schemat oparty na gemcytabinie i cisplatinie stosuje aktualnie 50% pacjentów chorych na raka dróg żółciowych. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez ekspertkę znalazły się: schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna) / gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl stosowany u 10% pacjentów, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatiną stosowana u 20% chorych oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stosowane u 20% pacjentów. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne mogą zostać uznane za komparatory dodatkowe w przedmiotowym wskazaniu.

⁸ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było ocena skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu (Imfinzi) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych w porównaniu ze schematem gemcytabina + cisplatyna.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia ^a	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	(...) 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*)	badania pierwotne, w których durwalumab podawano: - w leczeniu innych wskazań/chorób niż nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia	-
Interwencja	durwalumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 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)” oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)***	badania pierwotne, w których durwalumab podawano w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi niż gemcytabina i cisplatyna	-
Komparator	gemcytabina+cisplatyna (placebo stosowane wraz z gemcytabiną i cisplatyną)	-	Komentarz w rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	<u>w zakresie skuteczności klinicznej:</u> - czas przeżycia całkowitego; - czas przeżycia wolny od progresji choroby; - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby; - ryzyko zgonu - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - 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; - <u> jakość życia:</u> <u>w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:</u> - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych; - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 zgodnie z CTCAE;	- oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne	-

Parametr	Kryteria włączenia [^]	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.		
Typ badań	- 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 (...) - opracowania o cechach przeglądu systematycznego; - meta-analizy lub raporty HTA.	- przeprowadzone na zdrowych ochotnikach/z zastosowaniem modeli zwierzęcych; - oceniających efektywność kosztową; - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i> ; - opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych/analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu	-
Stan publikacji	badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim	-	-

* 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

** przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w szerszej od zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych (tj. w dowolnym wskazaniu), 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) populację pacjentów z rakiem dróg żółciowych

*** w strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących linii leczenia - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji

[^] wnioskodawca podaje w AKL (str. 111), że podczas szerokiego wyszukiwania badań dla durwalumabu zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem badań, komparatora i punktów końcowych

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych, referencji odnalezionych doniesień. Przeszukano także stronę internetową EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Health Canada, URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO (World Health Organisation), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), The Uppsala Monitoring Centre, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) i Trip Database. 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. Konsultowano się z podmiotem odpowiedzialnym dla Imfinzi w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i wtórnych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 20.03.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 29.09.2023 r. W wyniku wyszukiwania własnych odnaleziono publikację Rimini 2023 (badanie rzeczywistej praktyki klinicznej).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne TOPAZ-1, 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.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki z 2 badań randomizowanych II fazy, o niższej wiarygodności, oceniających zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w rozpatrywanej populacji pacjentów: MEDITREME i IMMUCHEC. Odstąpiono od przedstawienia wyników badania MEDITREME w AWA z uwagi na: dawkowanie niezgodne z ChPL Imfinzi, udział w badaniu wyłącznie pacjentów narodowości koreańskiej oraz nieodpowiedni komparator. W badaniu RCT II fazy, otwartym IMMUCHEC oceniano efekty 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). Wyniki badania IMMUCHEC dostępne były jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował także 3 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych:

- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Feng 2022, Yan 2023;
- 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy: Yuan 2022.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono ponadto wyniki dwóch badań retrospektywnych, które nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy: Swanson 2022 oraz Wu 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania TOPAZ-1. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz. 5 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania TOPAZ-1 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TOPAZ-1 (Oh 2022, Oh 2022 abstrakt, Antonuzzo 2022 abstrakt, Vogel 2022 abstrakt) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck	<u>Typ badania:</u> badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi. <u>Hipoteza:</u> superiority*. <u>Analiza danych:</u> ITT (analiza skuteczności, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), per protocol (analiza bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia) <u>Interwencja badana:</u> - durwalumab (w dawce 1500 mg dożylnie) w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli). - gemcytabina (w dawce 1000 mg/m ² ; 1. dnia każdego z 8 cykli) i cisplatyna (25 mg/m ² ; 1. dnia każdego z 8 cykli); - po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie durwalumabu w	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - wiek ≥ 18 lat; - histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny (nieresekcyjny) zaawansowany lub rozsiany gruczolakorak dróg żółciowych, w tym rak wewnątrztrętrowych i zewnątrztrętrowych 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. <u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u> - rak brodawki Vatera; - allogeniczny przeszczep w przeszłości; - czynne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne, pacjenci z bielactwem lub tysiieniem;	<u>Pierwszorzędowe:</u> - przeżycie całkowite. <u>Drugorzędowe wybrane:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby; - obiektywna odpowiedź na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - wskaźnik kontroli choroby; - skuteczność w podgrupach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>monoterapii dawce 1 500 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - gemcytabina (w dawce 1000 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. <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; - kolejna analiza: 25 lutego 2022 roku (dojrzałość danych: 76,9%); 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. <p><u>Mediana rozstęp międzykwartylowy; IQR) względnej intensywności dawki durwalumabu, gemcytabiny i cisplatyny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w momencie pierwotnej analizy danych (11 sierpnia 2021 roku) w grupie leczonej durwalumabem wynosiła odpowiednio 100% (93,8-100), 93,8% (82,5-100) i 93,8% (83,3-100). W grupie placebo wynosiła odpowiednio 100% (95,0-100), 93,8% (82,2-100) i 93,8% (81,3-100). 	<ul style="list-style-type: none"> -- pacjenci z niedoczynnością tarczycy; -- 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; - 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: 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; nieczerniakowy rak skóry lub lentigo maligna bez objawów choroby; rak in situ bez objawów choroby; - w przeszłości rak opon mózgowo-rdzeniowych/aktywny pierwotny niedobór odporności; - aktywna infekcja, w tym gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B/C/ludzki wirus niedoboru odporności; - 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; -- pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 byli oceniani indywidualnie dla każdego przypadku po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; -- 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; - 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; <p><u>Wcześniejsze terapie:</u></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; - 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 pierwszą dawką durwalumabu (z wyjątkami). 	<ul style="list-style-type: none"> - jakość życia związana za zdrowiem; - profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • D+GC: N=341, • GC: N=344. <p><u>Charakterystyka pacjentów ogółem włączonych do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • D+GC: <ul style="list-style-type: none"> • poziom sprawności wg skali ECOG wynoszący 0: 173 (49%), pozostali pacjenci ECOG=1 • mediana wieku: 64 (20-84) • rasa: azjatycka (49%), biała (36%) • status zaawansowania: pierwotnie nieresekcyjny (80%), nawrotowy (20%) • lokalizacja pierwotnego nowotworu: rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych: 190 (55,7%), rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych: 66 (19,4%), pęcherzyk żółciowy: 85 (24,9%) <ul style="list-style-type: none"> • GC: <ul style="list-style-type: none"> • poziom sprawności wg skali ECOG wynoszący 0: 173 (43%), pozostali pacjenci ECOG=1 • mediana wieku: 64 (31-85) • rasa: azjatycka (54%), biała (38%) • status zaawansowania: pierwotnie nieresekcyjny (81%), nawrotowy (19%) • lokalizacja pierwotnego nowotworu: rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych: 193 (56,1%), rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych: 65 (18,9%), pęcherzyk żółciowy: 86 (25,0%) 	

* 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).

Skróty: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Event; D+GC – durwalumab + gemcytabina + cisplatyna; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GC – gemcytabina + cisplatyna; MRI – magnetic resonance imaging

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu TOPAZ-1.

Tabela 15 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych i kwestionariuszy oceny jakości życia w badaniu TOPAZ-1 (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite	<i>Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w ocenie badacza.</i>
Przeżycie wolne od progresji choroby	<i>Czas od randomizacji do progresji choroby w badaniach obrazowych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu.</i>
Obiektywna odpowiedź na leczenie	<i>Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.</i>
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	<i>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).</i>
Wskaźnik kontroli choroby	<i>Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby wg kryteriów RECIST 1.1.</i>
European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)	<i>Kwestionariusz ma na celu ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem pacjenta z chorobą nowotworową. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszący się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Wyniki punktowane są od 0 do 100 dla każdej ze skal objawów, skal funkcjonalnych i ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Wyższe wyniki w skalach funkcjonalnych i ogólnej ocenie stanu zdrowia/jakości życia wskazują</i>

Punkt końcowy	Definicja
	odpowiednio na lepsze funkcjonowanie i stan zdrowia, podczas gdy wyższe wyniki na skalach objawów oznaczają większe nasilenie objawów. Klinicznie istotną różnicę definiuje się jako bezwzględną zmianę wyniku o 10 lub więcej punktów.
European Organisation for Research and Treatment 21-Item Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BIL21)	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”). Klinicznie istotną różnicę definiuje się jako bezwzględną zmianę wyniku o 10 lub więcej punktów.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości włączonego do przeglądu badania randomizowanego TOPAZ-1 dokonano z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. W przypadku domen *randomizacja* i *zaślepienie uczestników badania oraz badaczy* oraz *inne* stwierdzono nieznanne ryzyko popełnienia błędu, ze względu na stratyfikację, odślepienie sponsora⁹ i zmiany protokołu. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wiarygodna ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego była niemożliwa do przeprowadzenia w przypadku badania IMMUCHEC, z uwagi na przedstawienie wyników jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, zawierającego jedynie szczytkowe dane dotyczące metodologii.

Tabela 16 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu TOPAZ-1

Domena	Ocena ryzyka
Randomizacja	Niskie / nieznanne
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie / nieznanne
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie
Inne źródła błędów	Nieznanne

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość dwóch z nich oceniono na krytycznie niską (Feng 2022 i Yuan 2022) i jednego na niską (Yan 2022). Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- *dostępność jedynie badania randomizowanego o akronimie TOPAZ-1 (...) w którym blisko połowa pacjentów była pochodzenia azjatyckiego, niemniej jednak w badaniu uczestniczyli też pacjenci rasy białej, w tym osoby z kilku ośrodków klinicznych w Polsce,*

Komentarz analityka AOTMiT: W badaniu TOPAZ-1 56% pacjentów stanowili Azjaci, 37% pacjenci rasy białej, 2% rasy czarnej, 4% innej rasy; 7% pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego. Między rasą azjatycką a białą istnieją różnice w etiologii HCC (ok. 75% chorych z etiologią wirusowego zapalenia wątroby typu B w badaniu azjatyckim vs. ok. 30% chorych w badaniu europejskim). Większość pacjentów w badaniu (80%) miała chorobę pierwotnie nieresekcyjną, 20% pacjentów chorobę nawrotową.

Zgodnie z ChPL Imfinzi rasa nie miała klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. W rekomendacji PBAC 2023 jednakże zaznaczono, iż ponad połowa pacjentów w badaniu

⁹ po wykazaniu istotnego wpływu durwalumabu na przeżycie całkowite podczas pierwotnej analizy danych, sponsor badania został odślepiiony, 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 wynki.

TOPAZ-1 pochodziła z krajów azjatyckich (54,6%), a uogólnienie tych danych na populację Australii może nie być odpowiednie (odsetek populacji azjatyckiej w Australii zgodnie z danymi z 2021 r. wynosi 17,4%).

- *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);*

Komentarz analityka AOTMiT: Zgodnie z kryteriami wyłączenia w projekcie wnioskowanego PL progresja choroby wyklucza możliwość stosowania leku. W badaniu TOPAZ-1 leczenie durwalumabem przerywano, jeśli u pacjenta wystąpiła progresja choroby lub brak tolerancji lub poważne działania niepożądane, jednakże leczenie durwalumabem można było kontynuować na początku progresji choroby, u pacjentów stabilnych klinicznie, według uznania badacza i pacjenta. W ocenie PBAC 2023 w praktyce klinicznej (zgodnie z ze wskazaniem wnioskowanym: brak możliwości stosowania po progresji choroby) korzyść ze stosowania D-GC może być z tego względu mniejsza.

- *w badaniu TOPAZ-1 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;*
- *w badaniu TOPAZ-1 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;*
- *brak badań dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji, co wynika z niedawnego zarejestrowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu;*

Komentarz analityka AOTMiT: w ramach przeprowadzonej przez analityków Agencji aktualizacji wyszukiwania odnaleziono publikację Rimini 2023, dotyczącą skuteczności praktycznej durwalumabu. Wyniki badania zostały przedstawione w rozdz. 4.2.3.1.

- *w opracowaniu (przyp. analityka: Feng 2022) uwzględniono niektóre niezarejestrowane terapie, a większość badań była badaniami II fazy, w których uczestniczyła relatywnie niewielka liczba pacjentów; w przypadku badania TOPAZ-1 do metaanalizy wykorzystano dane z dostępnych ówczesznie abstraktów;*
- *w opracowaniu (przyp. analityka: Yan 2023) uwzględniono niektóre niezarejestrowane terapie, a większość badań randomizowanych była badaniami II fazy, w których uczestniczyła relatywnie niewielka liczba pacjentów; metaanalizy przeprowadzono zbiorczo z uwzględnieniem wszystkich badań dotyczących zastosowania immunoterapii; heterogenność populacji włączonych do badań i uzyskanych wyników mogła wpłynąć na uzyskane rezultaty;*
- *przegląd (przyp. analityka: Yan 2023) 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);*
- *badanie IMMUCHEC 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 (skrótowe, 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).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- z badania TOPAZ-1 wykluczono pacjentów z rakiem brodawki Vatera. Należy zauważyć, że projekt PL w tytule obejmuje także kod ICD-10: C24.1 - Brodawka większa dwunastnicy Vatera. W związku z powyższym w AKL nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii

w tym wskazaniu. Pacjenci z rozpoznaniem raka brodawki Vatera uczestniczyli jedynie w badaniu MEDITREME : 14 pacjentów (11%), które nie spełniało kryteriów włączenia do AKL.

- Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w opinii przesłanej do AOTMiT wśród technologii alternatywnych wskazała również schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna) / gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl stosowany u 10% pacjentów, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatyną stosowana u 20% chorych oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stosowane u 20% pacjentów. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta mogą zostać uznane za komparatory dodatkowe. Szczegółowy komentarz znajduje się w rodz. 3.6.
- Część wyników z badania TOPAZ-1 było dostępnych jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych (np. ocena jakości życia).

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- nie wykazano istotnej statystycznie i klinicznie różnicy między dwoma ramionami badania w ocenie jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz 21-elementowej sekcji kwestionariusza EORTC QLQ-BIL21.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach w ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki badania TOPAZ-1 oraz IMMUCHEC.

W badaniu TOPAZ-1 wyniki pochodziły 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 (D-GC) i 15,9 miesiąca (95% CI: 14,9; 16,9) w grupie kontrolnej (PL-GC);
- 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 niniejszej analizie wyniki z badania TOPAZ-1 przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania TOPAZ-1

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu TOPAZ-1 (analiza okresowa, data odcięcia danych: 11 sierpnia 2021 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 16,8 miesiąca w grupie D-GC i 15,9 miesiąca w grupie PL-GC; w tym czasie 58,1% pacjentów w grupie D-GC i 65,7% pacjentów w grupie PL-GC zmarło.

Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności, zestawienie wyników D-GC vs. GC – odsetek zgonów.

Punkt końcowy	D-GC	PL-GC
Analiza okresowa (data odcięcia danych: 11.08.2021 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%)

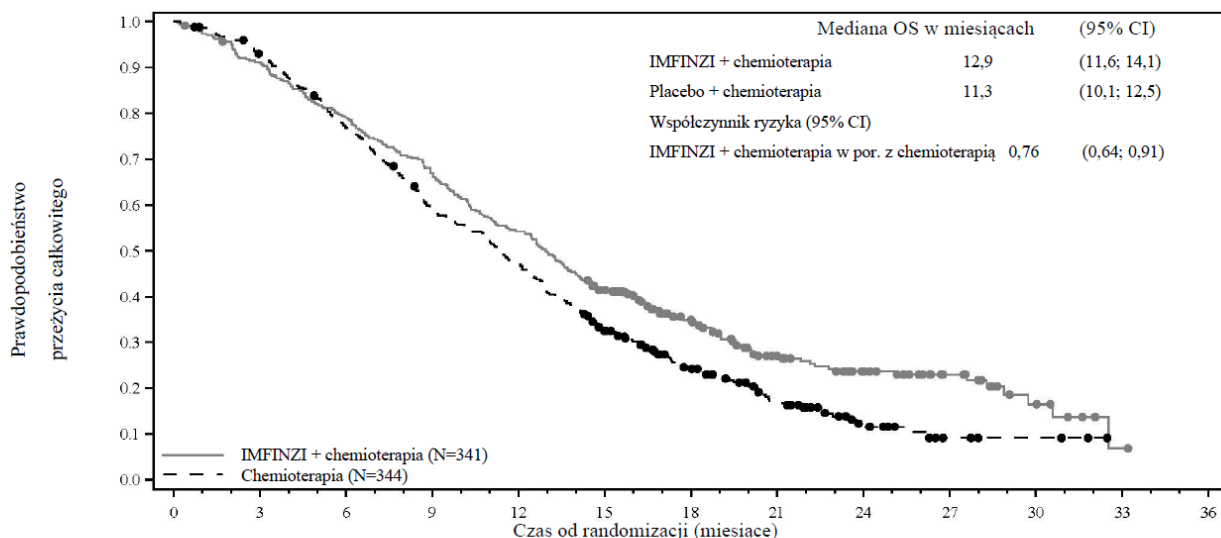
Punkt końcowy	D-GC	PL-GC
Analiza końcowa (data odcięcia danych: 25.02.2022 r.)		
Mediana czasu obserwacji [95% CI], (miesiąc)	23,4 [20,6; 25,2]	22,4 [21,4; 23,8]

Wykazano IS wydłużenie OS w grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC (data odcięcia danych: 11.08.2021 r. i 25.02.2022 r.). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,9 miesiąca w grupie D-GC i 11,3 miesiąca w grupie otrzymującej PL-GC. Odsetek pacjentów żyjących w 24 mies. był IS wyższy w grupie D-GC niż w grupie PL-GC (data odcięcia danych: 25.02.2022 r.). Wykazano także IS wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności, zestawienie wyników D-GC vs GC – PFS i OS.

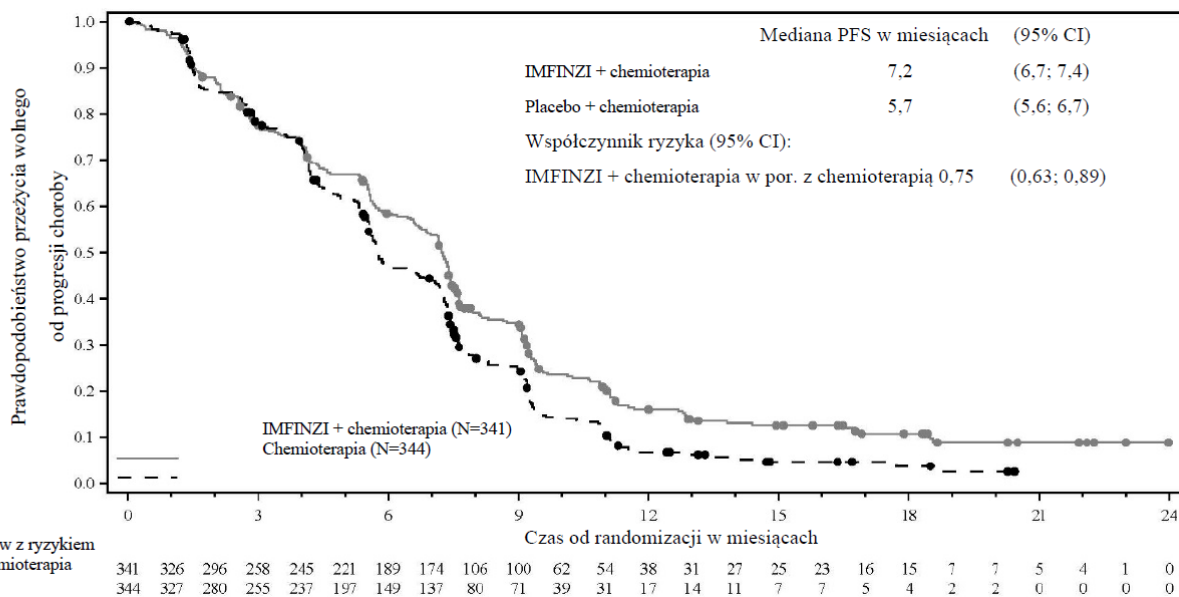
Punkt końcowy	D-GC N=341	GC N=344	HR [95% CI]	NNT [95% CI]
	mediana (95% CI)	mediana (95% CI)		
Analiza okresowa (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.)				
OS	12,8 [11,1; 14,0]	11,5 [10,1; 12,5]	0,80 [0,66; 0,97] p=0,021	-
PFS	7,2 [6,7; 7,4]	5,7 [5,6; 6,7]	0,75 [0,63; 0,89] p=0,001	-
Analiza końcowa (data odcięcia danych: 25.02.2022 r.)				
OS	12,9 [11,6; 14,1]	11,3 [10,1; 12,5]	0,76 [0,64; 0,95] p<0,05	-
Punkt końcowy	n (%)	n (%)	HR [95% CI]	NNT [95% CI]
Wskaźniki przeżycia całkowitego* w 24 miesiącu	80 (23,6)	40 (11,5)	RB=2,02 [1,43; 2,86] p<0,05	9 [6; 17]

* żyjący pacjenci



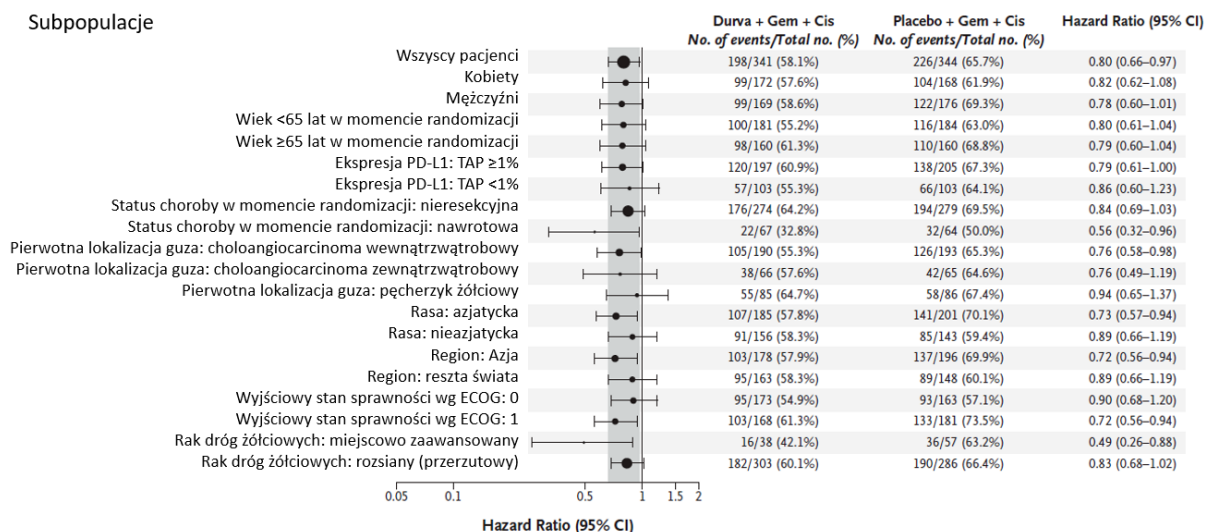
Liczba pacjentów z ryzykiem	341	331	324	309	294	278	268	252	240	227	208	194	184	169	152	134	117	96	88	74	61	52	47	44	36	33	27	21	17	10	8	5	3	1	0
IMFINZI + chemioterapia:	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	2	1	0	0	
Chemioterapia:																																			

Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): D-GC vs. PL-GC, data odcięcia danych: 25.02.2022 r. źródło: ChPL Imfinzi



Rysunek 3 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS): D-GC vs. PL-GC, data odcięcia danych: 11.08.2021 r, źródło: ChPL Imfinzi

Przeprowadzono także analizy OS dla wyodrębnionych subpopulacji pacjentów (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.). IS wydłużenie OS w grupie D-GC vs. GC odnotowano m.in. w subpopulacji pacjentów rasy azjatyckiej, natomiast nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą badaną, a kontrolną w subpopulacji pacjentów rasy nieazjatyckiej (w tym białej). Szczegółowe wyniki dla pozostałych subpopulacji przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 4 Wyniki dla OS w 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, data odcięcia danych: 11.08.2021 r, źródło: AKL wnioskodawcy.

Przeprowadzono także analizy OS w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy choroby, wykazano IS wydłużenie OS w grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC podczas drugiej analizy danych (tj. 25.02.2022 r.), w subpopulacjach pacjentów:

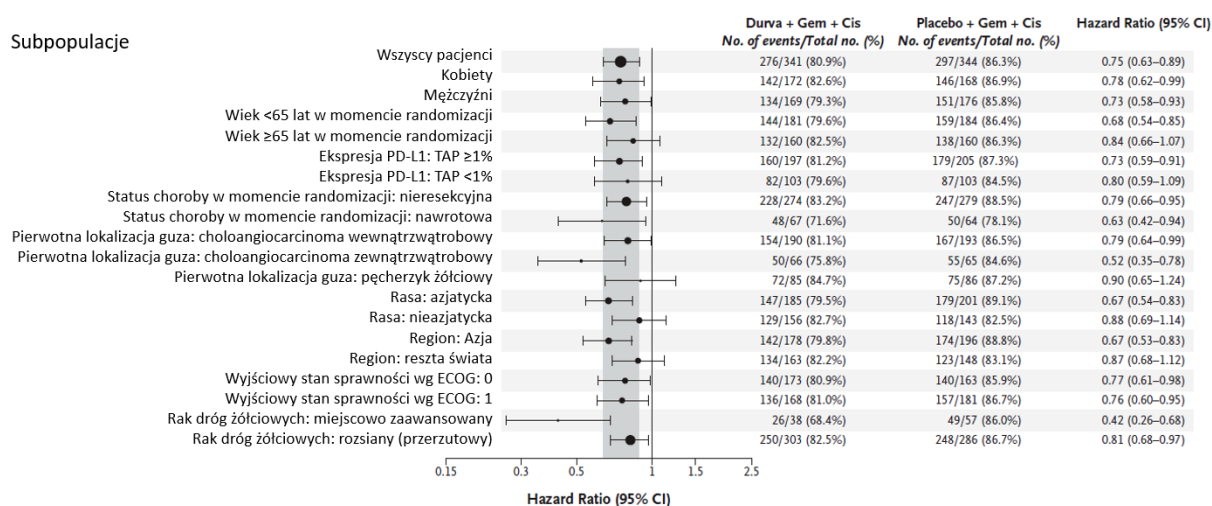
- z chorobą nieresekcyjną w momencie randomizacji;
- z rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych/zewnątrzwątrobowych;
- z ekspresją PD-L1 wyrażoną jako dodatni obszar guza wynoszący ≥1%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Wyniki dla OS w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na cechy choroby, data odcięcia danych: 25.02.2022 r, źródło: AKL wnioskodawcy

Subpopulacja	D-GC vs. PL-GC HR [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z chorobą nieresekcyjną	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 $\geq 1\%$ TAP	0,75 [0,60; 0,93]	<0,05
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ TAP	0,79 [0,58; 1,09]	>0,05

Przeprowadzono także analizy PFS dla wyodrębnionych subpopulacji pacjentów (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.). IS wydłużenie PFS w grupie D-GC vs. GC odnotowano m.in. w subpopulacji pacjentów rasy azjatyckiej, natomiast nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w subpopulacji pacjentów rasy nieazjatyckiej (w tym białej). Szczegółowe wyniki dla pozostałych subpopulacji przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 5 Wyniki dla PFS w 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, data odcięcia danych: 11.08.2021 r, źródło: AKL wnioskodawcy.

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.

Wykazano, że w grupie D-GC w porównaniu z pacjentami stosującymi PL-GC, IS częściej wystąpiła obiektywna i częściowa odpowiedź na leczenie, a także odpowiedź na leczenie trwająca przez ≥ 9 miesięcy / ≥ 12 miesięcy (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.)

Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby. Szczegóły dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności, odpowiedź na leczenie D-GC vs. PL-GC, data odcięcia danych: 11.08.2021 r. źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	D-GC N=341	PL-GC N=343	OR/RB [^] [95% CI]	p [^]	NNT [95% CI] [^]
	n (%)	n (%)			
Objektywna odpowiedź na leczenie	91 (26,7%)	64 (18,7%)	RB=1,43 [1,08; 1,90] OR=1,60 [1,11; 2,31]	<0,05	13 [8; 57]
Całkowita odpowiedź na leczenie	7 (2,1%)	2 (0,6%)	RB=3,52 [0,84; 14,84]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	84 (24,6%)	62 (18,1%)	RB=1,36 [1,02; 1,83]	<0,05	16 [8; 242]
Odpowiedź na leczenie przez ≥9 miesięcy	111 [^] (32,6%)	87 [^] (25,3%)	RB=1,28 [1,01; 1,63]	<0,05	14 [8; 260]
Odpowiedź na leczenie przez ≥12 miesięcy	89 [^] (26,1%)	51 [^] (15,0%)	RB=1,75 [1,29; 2,39]	<0,05	9 [6; 20]
Kontrola choroby	291/341 (85,3%)	284/344 (82,6%)	RB=1,03 [0,97; 1,10]	>0,05	-

[^] obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupie leczonej D-GC i PL-GC, natomiast w grupie leczonej D-GC odnotowaną krótszą medianę czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, szczególnie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, data odcięcia danych: 11.08.2021 r. źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	D-GC N=91	PL-GC N=64
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [IQR] (miesiące)	6,4 [4,6 – 17,2]	6,2 [3,8 – 9,0]
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [IQR] (miesiące)	1,6 [1,3 – 3,0]	2,7 [1,4 – 4,1]

Jakość życia

Jakość życia w badaniu TOPAZ-1 oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz 21-elementowej sekcji kwestionariusza EORTC QLQ-BIL21. Oceniano także czas do istotnego pogorszenia stanu pacjenta.

Nie odnotowano IS różnic w czasie do pogorszenia stanu pacjenta u pacjentów leczonych D-GC w porównaniu z PL-GC, a także dla zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w skali EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BIL21, czy ogólnego stanu zdrowia/jakości życia ogółem: HR= 0,87; 95% CI: 0,69; 1,12; p=0,279.

Tabela 22 Ocena jakości życia, mediana czasu do pogorszenia stanu pacjentów, ocena wg EORTC QLQ, źródło: AKL wnioskodawcy

Wpływ na funkcjonowanie pacjenta 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	-	-
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

Wpływ na funkcjonowanie pacjenta EORTC QLQ-C30:	Fizyczne	Pełnienie ról	Poznawcze	Emocjonalne	Socjalne
Kwestionariusz EORTC QLQ-BIL21 – skala dotycząca objawów	Odżywianie	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	-

Wyniki badania IMMUCHEC

W badaniu IMMUCHEC nie wykazano IS różnic pomiędzy D-GC i GC w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia. Mediana zarówno OS jak i PFS była niższa w grupie D-GC niż w grupie GC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Wyniki badania IMMUCHEC, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	D-GC N=29	GC 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	-	-
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, n (%)	21 (74,1%)	23 (66,7%)	RR=1,10 [0,78; 1,55]	>0,05

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania TOPAZ-1

a) ogólny profil bezpieczeństwa (data odcięcia 25.02.2022 r.)

Stosowanie D-GC w porównaniu z PL-GC wiązało się z brakiem IS różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia i prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu.

Tabela 24 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie TOPAZ-1 – D-GC vs. PL-GC, źródło AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	D-GC N=338	PL-GC N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	206^ (60,9%)	217^ (63,5%)	0,96 [0,85; 1,08]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	30^ (8,9%)	39^ (11,4%)	0,78 [0,50; 1,22]	>0,05

^wartości obliczone przez autorów AKL

b) ogólny profil bezpieczeństwa (data odcięcia 11.08.2021 r.)

W momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku):

- w grupie D-GC 275 pacjentów (80,6%) przerwało terapię, 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 powodu wyzdrowienia, 7 z innych powodów;

- w grupie GC 322 pacjentów (93,6%) przerwało terapię, 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.

Nie odnotowano IS różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs ogółem / prowadzących do przerwania leczenia / prowadzących do zgonu / poważnych AEs / 3-4 stopnia nasilenia, zarówno w odniesieniu do AEs ogółem i związanych z leczeniem.

Tabela 25 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie TOPAZ-1 – D-GC vs. PL-GC, źródło AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	D-GC N=338	PL-GC N=342	RR [95% CI]^	Wartość p
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem				
AEs dowolnego stopnia nasilenia	336 (99,4%)	338 (98,8%)	1,01 [0,99; 1,03]	>0,05
SAEs	160 (47,3%)	149 (43,6%)	1,09 [0,92; 1,28]	>0,05
AEs 3-4 stopnia nasilenia	256 (75,7%)	266 (77,8%)	0,97 [0,90; 1,06]	>0,05
AEs prowadzące do przerwania leczenia	44 (13,0%)	52 (15,2%)	0,86 [0,59; 1,24]	>0,05
AEs prowadzące do zgonu	12 (3,6%)	14 (4,1%)	0,87 [0,41; 1,82]	>0,05
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*				
AEs dowolnego stopnia nasilenia	314 (92,9%*)	308 (90,1%)	1,03 [0,98; 1,08]	>0,05
SAEs	53 (15,7%)	59 (17,3%)	0,91 [0,65; 1,27]	>0,05
AE 3-4 stopnia nasilenia	212 (62,7%)	222 (64,9%)	0,97 [0,86; 1,08]	>0,05
AE prowadzące do przerwania leczenia	30 (8,9%)	39 (11,4%)	0,78 [0,50; 1,22]	>0,05
AE prowadzące do zgonu^^	2 (0,6%)	1 (0,3%)	2,02 [0,27; 15,41]	>0,05

* na podstawie publikacji Oh 2022, w AKL wnioskodawcy nie podano podziału na zdarzenia niepożądane ogółem i związane z leczeniem

** wartość z publikacji Oh 2022, w AKL wnioskodawcy podano błędny odsetek

^ wartości obliczone przez autorów AKL

^^ udar niedokrwienny i niewydolność wątroby w grupie leczonej durwalumabem i zapalenie wielomięśniowe w grupie stosującej placebo

Poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia nasilenia występujące u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup oraz o 3-4 stopniu nasilenia, występujące u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup) w badaniu TOPAZ-1.

Wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych o 3-4 stopniu nasilenia w grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC, podczas pierwotnej analizy danych. Nie odnotowano różnic IS w częstości wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia (niedokrwistości, neutropenii, obniżenia liczby neutrofilów/platek krwi, trombocytopenii, obniżenia liczby białych krwinek) oraz zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia: niedokrwistości; nudności; zaparcie; neutropenii; obniżenia liczby neutrofilów; zmęczenia; obniżenia apetytu; obniżenia liczby platek krwi; gorączki; wymiotów; biegunki; astenii; bólu brzucha; trombocytopenii; świądu; wysypki; obniżenia liczby białych krwinek; bólu nadbrzusza; bezsenności; wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej). Również w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia (obniżenie liczby neutrofilów, neutropenia, anemia, obniżenie liczby platek krwi/białych krwinek, trombocytopenia) nie odnotowano różnic IS między obiema grupami pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie TOPAZ-1 – D-GC vs. PL-GC, źródło AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy, n (%)	D-GC N=338	PL-GC N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
Zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia					
Niedokrwistość	80 (23,7%)	77 (22,5%)	1,05 [0,80; 1,38]	>0,05	-
Neutropenia	68 (20,1%)	72 (21,1%)	0,96 [0,71; 1,28]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	D-GC N=338	PL-GC N=342	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
Obniżenie liczby neutrofilów	71 (21,0%)	88 (25,7%)	0,82 [0,62; 1,07]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi	33 (9,8%)	29 (8,5%)	1,15 [0,72; 1,85]	>0,05	-
Trombocytopenia	16 (4,7%)	18 (5,3%)	0,90 [0,47; 1,71]	>0,05	-
Obniżenie liczby białych krwinek	15 (4,4%)	20 (5,8%)	0,76 [0,40; 1,44]	>0,05	-
Zapalenie dróg żółciowych	22 (6,5%)	11 (3,2%)	2,02 [1,01; 4,06]	<0,05	30 [14; 1588]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia					
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	-
Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia					
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	-
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	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	29 (8,6%)	35 (10,2%)	0,84 [0,53; 1,33]	>0,05	-

^wartości obliczone przez autorów AKL

W badaniu TOPAZ-1 oceniano także częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia / dowolnym stopniu nasilenia. Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup.

Stosowanie D-GC w porównaniu z PL-GC wiązało się z IS większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym / zdarzeń związanych z niedoczynnością tarczycy / zapalenia skóry/wysypki dowolnym stopniu nasilenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami w ocenie częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia oraz o 3-4 stopniu nasilenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie TOPAZ-1 – D-GC vs. PL-GC, źródło AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	D-GC	PL-GC	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
	N=338	N=342			
	n (%)	n (%)			
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia					
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym*	43 (12,7%)	16 (4,7%)	2,72 [1,18; 4,71]	<0,05	12 [8; 25]
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	20 (5,9%)	5 (1,5%)	4,05 [1,60; 10,32]	<0,05	22 [13; 57]
Zapalenie skóry/wysypka	12 (3,6%)	1 (0,3%)	12,14 [2,05; 72,61]	<0,05	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	-
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o 3-4 stopniu nasilenia					
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 prowadzące do przerwania leczenia	3 (0,9%)	4 (1,2%)	0,76 [0,19; 3,01]	>0,05	-

* 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.

^wartości obliczone przez autorów AKL

Mediana czasu do wystąpienia dowolnego zdarzenia o podłożu immunologicznym i niewydolności nerek była dłuższa w grupie leczonej D-GC niż w grupie PL-GC, z kolei mediana czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z niewydolnością tarczycy i z wątrobą była krótsza w grupie D-GC niż w grupie GC. Jednocześnie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagały częstszego stosowania terapii w grupie leczonej D-GC w porównaniu z grupą leczoną PL-GC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie TOPAZ-1 – D-GC vs. PL-GC, źródło AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	D-GC N=338	PL-GC 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, %		

Punkt końcowy	D-GC N=338	PL-GC N=342
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%

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna (Rimini 2023)

Celem analizy retrospektywnej Rimini 2023 było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Analizowaną populację stanowiło 145 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych (w tym wewnątrzwątrobowym lub zewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych oraz rakiem pęcherzyka żółciowego) leczeni schematem D-GC (zgodnie z ChPL Imfinzi, 1500 mg durwalumabu, 1000 mg/m² gemcytabiny i 25 mg/m² cisplatyny przez 8 cykli a następnie 1500 mg durwalumabu w monoterapii co 4 tyg. do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) w 17 włoskich ośrodkach. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji (PFS¹⁰), natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR¹¹) i bezpieczeństwo.

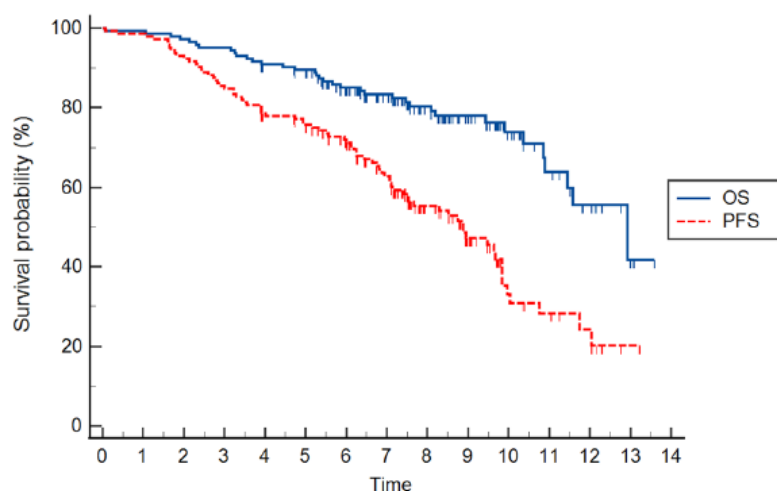
Średnia wieku pacjentów w badaniu wyniosła 66 lat (zakres 35–84), 28% pacjentów była po resekcji, 15% pacjentów miała chorobę miejscowo zaawansowaną a 85% przerzutową.

Wyniki dot. skuteczności

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,5 miesiąca (95% CI: 7,9–13,6, data odcięcia: 28.04.2023 r.), mediana PFS wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI: 7,4–11,7). Mediana OS wyniosła 12,9 miesiąca (95% CI: 10,9-12,9).

¹⁰ PFS zdefiniowano jako czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty progresji choroby lub śmierci lub ostatniej wizyty kontrolnej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej

¹¹ odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR)



Number at risk	
Group: OS	145 144 141 138 130 125 106 91 68 49 30 18 10 2 0
Group: PFS	145 143 134 123 111 104 90 73 47 31 15 11 6 1 0

Rysunek 6 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego z badania Rimini 2023.

W ocenie badacza potwierdzony ORR wyniósł 34,5%, a wskaźnik kontroli choroby¹² 87,6%. Odsetek pacjentów uzyskujących potwierdzoną CR wyniósł 4,8%, natomiast PR uzyskało 29,6%, a SD 53,1% pacjentów.

Mediana liczby podanych cykli wyniosła 6 (zakres: 4–26 cykli), w tym 28 pacjentów bez progresji choroby po 8 cyklach chemioterapii w skojarzeniu z durwalumabem, otrzymywało następnie leczenie podtrzymujące samym durwalumabem.

Wyniki dot. bezpieczeństwa

76 pacjentów (52,4%) przerwało leczenie, a 36 pacjentów (24,8%) zmarło. Zdarzenia niepożądane (AE) jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 137 pacjentów (94,5%). Działania niepożądane o 3–4 stopniu nasilenia wystąpiły u 51 pacjentów (35,2%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (59,2%), neutropenia (46,2%), niedokrwistość (43,2%) i małopłytkowość (34,3%). Liczba zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) wyniosła 3 (2,2%) i nie była związana z immunoterapią. Częstość AE o podłożu immunologicznym (imAE) wynosiła 17,1%. ImAE stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2,7% pacjentów. Odsetek przypadków przerwania leczenia durwalumabem z powodu AE wyniósł 4,1%.

Około 55,3% pacjentów z progresją choroby otrzymało dalsze leczenie; spośród nich 80,9% otrzymało 5-fluorouracyl lub kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną, 7,1% otrzymywało 5-fluorouracyl w skojarzeniu z irynotekaniem, a 12,0% otrzymywało inne leczenie (pembrolizumab, irynotekan, kapecytabina lub zanidatamab).

W analizie jednoczynnikowej niewirusowa etiologia choroby, stan zdrowia wg ECOG >0 i NLR (stosunek neutrofilii do limfocytów) ≥ 3 korelowały z krótszym PFS.

Zdaniem autorów badania przedstawione wyniki w większości potwierdziły wyniki uzyskane w badaniu TOPAZ-1 w zakresie PFS, ORR i oceny bezpieczeństwa. Krótsza mediana czasu obserwacji analizy Rimini 2023 w porównaniu z badaniem TOPAZ-1 prawdopodobnie była powodem niższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3–4 zdarzenia niepożądane i dyskontynuacji leczenia. Jednocześnie zwrócono uwagę na ograniczenia analizy, tj. jej wielośrodkowy charakter (sposób oceny nowotworu i punkty czasowe nie zostały z góry określone przez scentralizowany protokół, ale były zależne od decyzji każdego lekarza) oraz krótką medianę okresu obserwacji.

¹² wskaźnik kontroli choroby zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto ORR lub stabilną chorobę (SD)

4.2.3.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Informacje na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny.

Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc

Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromiennego zapalenia płuc są bardzo podobne. (...)

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. (...)

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. (...)

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy. (...)

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. (...)

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu. (...)

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (...)

Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplątnej naskórka.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI (...) występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne. (...)

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

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 o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

Reakcje związane z infuzją

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI (...)

Środki ostrożności związane z leczoną chorobą (RDŻ)

Zapalenie i zakażenia dróg żółciowych

Zapalenie oraz zakażenia dróg żółciowych nie są rzadką diagnozą u pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Zapalenie dróg żółciowych zgłaszano w badaniu TOPAZ-1 w obu grupach terapeutycznych (14,5% [IMFINZI + chemioterapia] w por. z 8,2% [placebo + chemioterapia]); były one przeważnie związane z obecnością stentów w przewodach żółciowych, a ich etiologia nie miała podłoża immunologicznego. Pacjenci z RDŻ (zwłaszcza pacjenci ze stentami w przewodach żółciowych) powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania zapalenia lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: 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 . według NCI CTCAE 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%).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami.

EMA, FDA, URPL

W ramach dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa Imfinzi, wnioskodawca opisał:

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

Potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa leku Imfinzi w różnych wskazaniach dotyczyły wystąpienia:

- zespołu uwalniania cytokin (zaktualizowano informację o leku);

- o twardziny skóry, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, rogowiaka kolczystokomórkowego, odrzucenia przeszczepu narządu łitego, zespołu rozpadu guza (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych);

- dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Do bazy do dnia 14 marca 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 13 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania durwalumabu, w tym 4 dotyczące ciężkich 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. Do najczęściej raportowanych (po 3 zgłoszone przypadki) działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania durwalumabu niezależnie od wskazania należały: zaburzenia krwi i układu limfatycznego (autoimmunologiczna anemia hemolityczna, anemia, trombocytopenia immunologiczna), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego, gorączka, złe samopoczucie)

- dane z bazy VigiBase

Do bazy do dnia 14 marca 2023 roku zgłoszono 5 981 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania durwalumabu, głównie z Ameryki (36%) i Europy (36%). Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania durwalumabu niezależnie od wskazania należały: zaburzenia ze strony układu oddechowego i klatki piersiowej (1855 przypadków), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1359 przypadków), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (710 przypadków), infekcje i zakażenia pasożytnicze (685 przypadków), zaburzenia wyników badań (581 przypadków).

- komunikaty Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)

Komunikaty dotyczyły: ryzyka wystąpienia poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym (październik 2022), ryzyka wystąpienia artralгии (styczeń 2022), ryzyka wystąpienia zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (marzec 2020), ryzyka wystąpienia zapalenia pęcherza o podłożu autoimmunologicznym niezakaźnym (sierpień 2021). Informacje te zostały dodane do treści ChPL Imfinzi.

- dane z badań/opracowań niespełniających kryteriów włączenia do AKL (inne wskazania)

W retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu Swanson 2022 u 21 (19%) pacjentów odnotowano uszkodzenie wątroby związane z większym prawdopodobieństwem progresji nowotworu i zgonu w okresie obserwacji (w badaniu uczestniczyli pacjenci z różnymi rakami).

W retrospektywnej analizie Wu 2020 oceniano częstość występowania zdarzeń sercowo naczyniowych u pacjentów z rakiem, które wystąpiły u 6,25% pacjentów leczonych durwalumabem (w badaniu uczestniczyli pacjenci z różnymi rakami).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu (Imfinzi) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych w porównaniu ze schematem gemcytabina + cisplatyna.

Do AKL włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne TOPAZ-1, dotyczące oceny skuteczności stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (D-GC) względem gemcytabiny i cisplatyny stosowanych w skojarzeniu z placebo (PL-GC), w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Analitycy AOTMiT odnaleźli również wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej schematu D-GC (retrospektywnej analizy Rimini 2023).

W badaniu TOPAZ-1 wyniki pochodziły 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 (D-GC) i 15,9 miesiąca (95% CI: 14,9; 16,9) w grupie kontrolnej (PL-GC);
- drugiej analizy danych, 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 badaniu TOPAZ-1 (analiza okresowa, data odcięcia danych: 11 sierpnia 2021 r.) 58,1% pacjentów w grupie D-GC i 65,7% pacjentów w grupie PL-GC zmarło. Wykazano IS wydłużenie OS w grupie leczonej D-GC

w porównaniu z PL-GC: HR (95% CI): 0,76 (0,64; 0,95), $p < 0,05$ (data odcięcia danych: 25.02.2022 r.). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,9 miesiąca w grupie D-GC i 11,3 miesiąca w grupie otrzymującej PL-GC. Odsetek pacjentów żyjących w 24 mies. był IS wyższy w grupie D GC (23,6%) niż w grupie PL-GC (11,5%), data odcięcia danych: 25.02.2022 r. Wykazano o 25% niższe ryzyko progresji lub nawrotu choroby (PFS) w grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.).

Wykazano, że w grupie D-GC w porównaniu z pacjentami stosującymi PL-GC, IS częściej wystąpiła obiektywna (26,7% vs. 18,7%) i częściowa odpowiedź na leczenie (24,6% vs. 18,1%), a także odpowiedź na leczenie trwająca przez ≥ 9 miesięcy (32,6% vs. 25,3%) i ≥ 12 miesięcy (26,1% vs. 15,0%), data odcięcia danych: 11.08.2021 r.

Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupie leczonej D-GC (mediana (IQR): 6,4 mies. [4,6 – 17,2]) i PL-GC (mediana (IQR): 6,2 mies. [3,8 – 9,0]), natomiast w grupie leczonej D-GC odnotowaną krótszą medianę czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie niż w grupie PL-GC (mediana (IQR): 1,6 mies. [1,3 – 3,0] vs. 2,7 mies. [1,4 – 4,1]).

Nie odnotowano IS różnic w czasie do pogorszenia stanu pacjenta w grupie leczonych D-GC w porównaniu z PL-GC, a także dla zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w skali EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BIL21, czy ogólnego stanu zdrowia/jakości życia ogółem: HR= 0,87; 95% CI: 0,69; 1,12; $p=0,279$.

W momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) w grupie D-GC 275 pacjentów (80,6%) przerwało terapię, w tym m.in.: 190 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 43 z powodu subiektywnej progresji choroby, 20 z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie GC 322 pacjentów (93,6%) przerwało terapię, w tym m.in.: 238 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 46 z powodu subiektywnej progresji choroby, 18 z powodu zdarzeń niepożądanych.

Nie odnotowano IS różnic między grupami w ocenie częstości wystąpienia AEs dowolnego stopnia ogółem, prowadzących do przerwania leczenia /zgonu / poważnych AEs / 3-4 stopnia nasilenia, zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i związanych z leczeniem (data odcięcia: 11 sierpnia 2021 r.)

Wykazano natomiast IS wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych o 3-4 stopniu nasilenia w grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC. Nie odnotowano różnic IS w częstości wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia (niedokrwistości, neutropenii, obniżenia liczby neutrofilów/platek krwi, trombocytopenii, obniżenia liczby białych krwinek) oraz zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia: niedokrwistości; nudności; zaparcie; neutropenii; obniżenia liczby neutrofilów; zmęczenia; obniżenia apetytu; obniżenia liczby platek krwi; gorączki; wymiotów; biegunki; astenii; bólu brzucha; trombocytopenii; świądu; wysypki; obniżenia liczby białych krwinek; bólu nadbrzusza; bezsenności; wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej). Również w przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia (obniżenie liczby neutrofilów, neutropenia, anemia, obniżenie liczby platek krwi/białych krwinek, trombocytopenia) nie odnotowano różnic IS między obiema grupami pacjentów.

Stosowanie D-GC w porównaniu z PL-GC wiązało się natomiast z IS większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym / zdarzeń związanych z niedoczynnością tarczycy / zapalenia skóry / wysypki dowolnym stopniu nasilenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami w ocenie częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia oraz o 3-4 stopniu nasilenia.

Mediana czasu do wystąpienia dowolnego zdarzenia o podłożu immunologicznym i niewydolności nerek była dłuższa w grupie leczonej D-GC niż w grupie PL-GC, z kolei mediana czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z niewydolnością tarczycy i z wątrobą była krótsza w grupie D-GC niż w grupie GC. Jednocześnie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagały częstszego stosowania terapii w grupie leczonej D-GC w porównaniu z grupą leczoną PL-GC.

W momencie kolejnej analizy danych (data odcięcia 25.02.2022 r) stosowanie D-GC w porównaniu z PL-GC wiązało się z brakiem IS różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia i prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej Rimini 2023 po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,5 miesiąca (95% CI: 7,9–13,6), mediana PFS wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI: 7,4–11,7), natomiast mediana OS wyniosła 12,9 miesiąca (95% CI: 10,9 12,9).

W ocenie badacza potwierdzony ORR wystąpił u 34,5% pacjentów, a wskaźnik kontroli choroby u 87,6%. Odsetek pacjentów uzyskujących potwierdzoną CR wyniósł 4,8%, natomiast PR uzyskało 29,6%, a SD 53,1% pacjentów.

76 pacjentów (52,4%) przerwało leczenie, a 36 pacjentów (24,8%) zmarło. Zdarzenia niepożądane (AE) jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 137 pacjentów (94,5%). Działania niepożądane o 3–4 stopniu nasilenia wystąpiły u 51 pacjentów (35,2%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (59,2%), neutropenia (46,2%), niedokrwistość (43,2%) i małopłytkowość (34,3%). Liczba zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) wyniosła 3 (2,2%) i nie była związana z immunoterapią. Częstość AE o podłożu immunologicznym (imAE) wynosiła 17,1%. ImAE stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2,7% pacjentów. Odsetek przypadków przerwania leczenia durwalumabem z powodu AE wyniósł 4,1%.

Zdaniem autorów badania przedstawione wyniki w większości potwierdziły wyniki uzyskane w badaniu TOPAZ-1 w zakresie PFS, ORR i oceny bezpieczeństwa. Krótsza mediana czasu obserwacji analizy Rimini 2023 w porównaniu z badaniem TOPAZ-1 prawdopodobnie była powodem niższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3–4 zdarzenia niepożądane i dyskontynuacji leczenia. Jednocześnie zwrócono uwagę na ograniczenia analizy Rimini 2023, tj. jej wielośrodkowy charakter (sposób oceny nowotworu i punkty czasowe nie zostały z góry określone przez scentralizowany protokół, ale były zależne od decyzji każdego lekarza) oraz krótką medianę okresu obserwacji.

Badania wtórne

Celem przeglądu Feng 2022 było porównanie skuteczności różnych terapii w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazały, że stosowanie m.in. D-GC wiąże się z liczbowym (ale nieistotnym statystycznie) wydłużeniem OS w porównaniu ze standardowym leczeniem GC. W rankingu SUCRA schemat D-GC zajął drugie miejsce w rankingu najskuteczniejszych terapii w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych oraz pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby. Rozpatrując przeżycie wolne od progresji choroby, wyniki metaanalizy sieciowej wskazały, że stosowanie D-GC wiąże się z IS wydłużeniem PFS w porównaniu z GC.

W przeglądzie z metaanalizą Yan 2023 również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. W opracowaniu większość wyników przedstawiono zbiorczo dla kilku immunoterapii. Wykazano, że ogólnie stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii IS 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 przeglądzie Yuan 2022 omówiono dostępne dowody na temat zasadności stosowania immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych i podsumowano dane dotyczące stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w tym wskazaniu. Przytoczono wyniki badania II fazy MEDITREME, uwzględniającego porównanie D-GC względem tremelimumabu+D-GC oraz wyniki badania TOPAZ-1. Podkreślono, że rola immunoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych jest obecnie badana, a wyniki badań w toku są oczekiwane.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: m.in. w badaniu TOPAZ-1 leczenie durwalumabem można było kontynuować na początku progresji choroby, u pacjentów stabilnych klinicznie, według uznania badacza i pacjenta, co jest niezgodne z kryteriami wyłączenia w projekcie wnioskowanego PL. Ponadto z badania TOPAZ-1 wykluczano pacjentów z rakiem brodawki Vatera, stąd w AKL nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii w tym wskazaniu. Jako komparator wnioskodawca obrał schemat GC, natomiast dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w opinii przesłanej do AOTMiT wśród technologii alternatywnych wskazała również schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna) / gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl stosowany u 10% pacjentów, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatiną stosowana u 20% chorych oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stosowane u 20% pacjentów. Zgodnie z opinią ekspertki schemat oparty na gemcytabinie i cisplatinie stosuje aktualnie 50% pacjentów chorych na raka dróg żółciowych. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta mogą zostać uznane za komparatory dodatkowe.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności durwalumabu (Imfinzi) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Populacja

Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo u których doszło do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną, zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Imfinzi (durwalumab) stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, natomiast jako komparator wybrano schemat gemcytabina + cisplatyna.

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim tj.: 20-letnim horyzoncie czasowym.

Model

W analizie wykorzystano model globalny utworzony w programie MS Excel, adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych. Uwzględniono

Model opiera się na analizie obszaru pod funkcjami PFS i OS i uwzględnia 3 stany:

- „PFS” – przed progresją choroby,
- „progresja” – po progresji choroby,
- „zgon” – zgon ze wszystkich przyczyn.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, zastosowano korektę połowy cyklu do większości kosztów i wszystkich wyników zdrowotnych w modelu, z wyjątkiem kosztów porównywanych leków (durwalumab, gemcytabina, cisplatyna w I linii leczenia) i kosztów podawania i monitorowania leczenia I linii. Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.



7

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów w modelu uwzględnia dane uczestników badania TOPAZ-1. Na podstawie danych z badania ustalono

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono dane dotyczące PFS, bezpieczeństwa i wag użyteczności z badania TOPAZ-1 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,8 mies. (data odcięcia: sierpień 2021). Natomiast dane dot. OS oraz odsetka stosującego kolejne linie leczenia dla mediany okresu obserwacji 23,4 mies. (data odcięcia: luty 2022). Do indywidualnych danych pacjentów z badania TOPAZ-1 dopasowano parametryczne funkcje przeżycia PFS i OS modelując wyniki badania poza jego horyzont czasowy.

Parametry kliniczne zostały wyznaczone z uwzględnieniem szeregu analiz m.in. kryterium dopasowania Akaikiego (AIC) i Bayesowskiego (BIC), wizualnego dopasowania krzywych Kaplana-Meiera, wykresu zlogarytmowanego skumulowanego hazardu, analizy reszt Schoenfelda oraz wyników testu Grambscha i Therneau.

Do modelowania funkcji przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu interwencji wykorzystano

dane z rejestru ENSCCA (Europejska Sieć Badań nad Rakiem Dróg Żółciowych, *ang. European Network for the Study of Cholangiocarcinoma*), które wskazują na niski odsetek pacjentów z nieoperacyjnym rakiem żyjących po 5 latach od diagnozy. W modelowaniu uwzględniono również korektę przeżycia całkowitego na podstawie danych dotyczących osób z populacji generalnej Polski w 2021 r.

Do modelowania funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) uwzględniono [redacted] które dają statystycznie zbliżone dopasowanie do najlepiej dopasowanych funkcji wg wartości AIC i BIC. Uwzględniono takie same funkcje jak w przypadku OS.

Stosowanie durwalumabu uwzględniono do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu.

Pozostałe funkcje testowano w analizie wrażliwości.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu oraz opieki standardowej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kolejnych linii leczenia.

Szczegóły dotyczące kosztów uwzględnionych w modelu farmakoekonomicznym znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 3.6.

- Koszty wnioskowanej technologii i komparatora

[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego i Charakterystyką Produktu Leczniczego Imfinzi, durwalumab podawany będzie w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (D-GC).

Dawkowanie schematu technologii lekowych wchodzących w skład interwencji oraz komparatora przyjęto na podstawie ChPL, zapisów projektu programu lekowego oraz schematu leczenia w badaniu TOPAZ-1:

- durwalumab w dawce 1 500 mg na podanie co 3 tygodnie przez pierwszych 8 cykli oraz co 4 tygodnie w kolejnych cyklach terapii do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby;
- gemcytabina w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli;
- cisplatyna w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli.

Dawkowanie substancji stosowanych w skojarzeniu z durwalumabem oraz wchodzących w skład komparatora tj.: schematu GC, określono na podstawie badania TOPAZ-1. Koszt gemcytabiny i cisplatyny został określony na podstawie danych NFZ DGL dotyczących średniego kosztu substancji czynnych w czerwcu 2023¹⁴.

Szczegóły przedstawiono poniższej tabeli.

¹⁴ Komunikat DGL z dnia 29.08.2023 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl_8455.html.

Tabela 30 Koszt chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z technologią wnioskowaną i w ramach komparatora

Ramie	Substancja	Średnia dawka na podanie przyjęta w modelu	Koszt 1 mg
Technologia wnioskowana	Gemcytabina	1563,3 mg	0,0459 PLN
	Cisplatyna	39,3 mg	0,4744 PLN
Komparator	Gemcytabina	1549,4 mg	0,0459 PLN
	Cisplatyna	38,7 mg	0,4744 PLN

- Koszty podania leków

Wnioskodawca założył, iż koszt podania durwalumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego rozliczany będzie w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000003, wycena 486,72 PLN) (NFZ 69/2023/DGL¹⁵).

Koszt podania leków w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie chemioterapii (Nr 62/2023/DGL¹⁶) jako koszt świadczenia: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (kod świadczenia: 5.08.05.0000171, wycena 557 PLN).

- Koszty monitorowania leczenia w ramach programu oraz opieki standardowej

Koszt monitorowania terapii durwalumabem będzie rozliczany jako koszt świadczenia: diagnostyka w programie leczenia raka płuca durwalumabem. (NFZ 69/2023/DGL¹⁷). Jest to roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (kod: 5.08.08.0000011, wycena 3 927,00 PLN).

W modelu przyjęto koszty dodatkowej opieki medycznej nad pacjentami we wnioskowanym wskazaniu w stanie PFS po stronie komparatora oraz w stanie po progresji w obu ramionach. W ramach kosztów opieki standardowej uwzględniono: konsultacje lekarskie, badania podstawowe (np. badanie krwi) i badania obrazowe (tomografia komputerowa). Wnioskodawca z powodu braku danych dot. zużycia zasobów medycznych w praktyce klinicznej w Polsce przyjął częstotliwości badań na podstawie danych brytyjskich pochodzących z innych modeli ekonomicznych dla pacjentów z rakiem raka dróg żółciowych (brak podanego dokładnego źródła danych). Szczegóły dot. przyjętej miesięcznej częstotliwości badań wykonywanych w ramach standardowej opieki przed progresją w ramieniu komparatora oraz po progresji przedstawiono w rozdz. 3.6.6 AE Wnioskodawcy.

Koszt wizyt ambulatoryjnych i badań podstawowych przyjęto jako koszt świadczenia „W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (kod: 5.30.00.0000012, wycena 75 PLN)¹⁸. Natomiast koszt badania obrazowego ustalono na poziomie kosztu świadczenia „TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym” (kod: 5.03.00.0000116; 481 PLN)¹⁰. Dodatkowo uwzględniono również hospitalizację pacjenta w momencie wystąpienia progresji choroby. Koszt tej hospitalizacji określono na poziomie 4 133 PLN zgodnie z wyceną hospitalizacja w grupie G28 (Nowotwory dróg żółciowych) na podstawie Zarządzenia 58/2023/DGL¹⁹.

Szczegóły przedstawiono poniższej tabeli.

Tabela 31 Koszty monitorowania przyjęte w modelu

Kod	Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Źródło
5.08.08.0000011	Diagnostyka związana z wykonaniem programu	3 927,00	Zarządzenie 69/2023//DGL

¹⁵ Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1782/Zarządzenie-69_2023_DGL

¹⁶ Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1768/Zarządzenie-62_2023_DGL

¹⁷ Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1782/Zarządzenie-69_2023_DGL

¹⁸ Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ

¹⁹ Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2023 r. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1754/Zarządzenie-58_2023_DSOZ

Kod	Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Źródło
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	Zarządzenie 57/2023/DSOZ
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00	Zarządzenie 57/2023/DSOZ
5.51.01.0007028	Hospitalizacja pacjenta w momencie wystąpienia progresji – hospitalizacja w grupie G28 (Nowotwory dróg żółciowych)	4 133,00	Zarządzenie 58/2023/DGL

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia o 3-4 stopniu nasilenia, które występowały z częstością u co najmniej 5% pacjentów w poszczególnych ramionach badania TOPAZ-1. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 0 AWA. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów²⁰, zakładając, że każde uwzględnione zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego.

Koszt leczenia neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, zmniejszenia liczby neutrofilii, zmniejszenia liczby płytek krwi lub zmniejszenia liczby białych krwinek przyjęto na poziomie 2 988,00 PLN (dla każdego AE osobno), a koszt leczenia zapalenia dróg żółciowych na poziomie 1 771,00 PLN.

- Koszty kolejnych linii leczenia

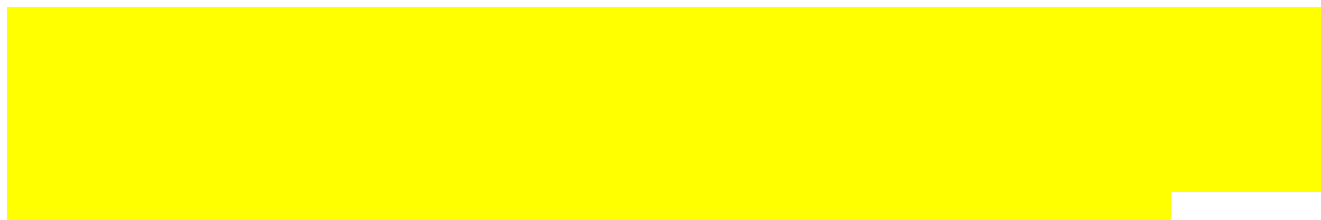
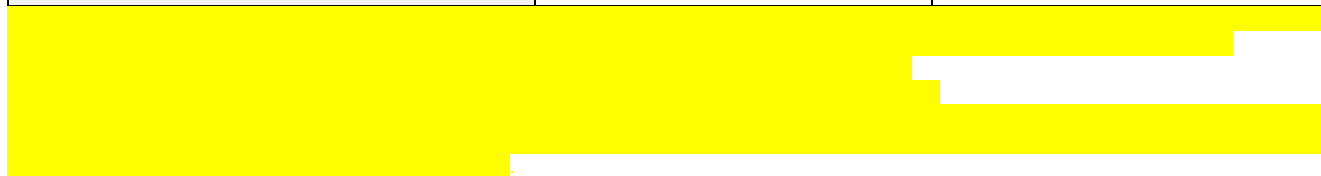


Tabela 32 Schematy leczenia kolejnych linii – badanie TOPAZ-1.



²⁰ NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów, <http://jgp.uhc.com.pl/doc/86.5/jgp/index.html>

Skróty: D-GA – durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, GC – gemcytabina i cisplatyna

Koszt leków stosowanych w kolejnych liniach oszacowano na podstawie danych NFZ DGL dotyczących średniego kosztu substancji czynnych w czerwcu 2023²², Obwieszczenia MZ²³ oraz na podstawie danych refundacyjnych za 2022 r. w zakresie kosztów niwolumabu i pembrolizumabu (Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV, raport refundacyjny²⁴).

W modelu uwzględniono również koszt podawania leków stosowanych w kolejnych liniach oszacowany na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie chemioterapii (Nr 62/2023/DGL²⁵) jako koszt świadczenia: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (kod świadczenia: 5.08.05.0000171, wycena 557 PLN).

Tabela 33 Tygodniowy koszt leczenia kolejnych linii.

Rodzaj terapii	Koszt leków [PLN]	Koszt podawania [PLN]
FOLFOX, FOLFIRI	167,76	278,50
Chemioterapia oparta na platynie	60,38	371,33
Chemioterapia oparta na kapecytabinie	27,01	185,67
Niwolumab lub pembrolizumab*	4 520,91	301,71

* Substancje nierefundowane we wnioskowanym wskazaniu, wnioskodawca założył, że dostępne za zgodą płatnika i finansowane przez NFZ.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, zarówno dla ramienia interwencji, jak i komparatora, oszacowano na podstawie wyników analizy regresji danych kwestionariusza EQ-5D-5L z badania TOPAZ-1 z uwzględnieniem norm kanadyjskich. Wnioskodawca wskazuje na brak możliwości uzyskania danych z badania TOPAZ-1 skalkulowanych z uwzględnieniem norm polskich. W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono korekty wag użyteczności związanej z wiekiem pacjentów (uwzględniono w ramach AW), argumentując to krótkim okresem oczekiwanej dalszej długości życia pacjentów z analizowanej populacji. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 34. Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (95% CI)

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące obniżek jakości życia zostały określone

Uwzględniono działania/zdarzenia w stopniu nasilenia 3.-4., które występowały z częstością co najmniej 5%.

Szczegółowe wartości spadków użyteczności dla danych zdarzeń zestawiono w poniższej tabeli.

²² Komunikat DGL z dnia 29.08.2023 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8455.html>.

²³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.

²⁴ Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>; Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>

²⁵ Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1768/Zarzadzenie-62_2023_DGL

²⁶ Roth 2012, Cost-effectiveness of gemcitabine+ cisplatin vs. gemcitabine monotherapy in advanced biliary tract cancer. Journal of gastrointestinal cancer, <https://europepmc.org/article/med/21234709>

Tabela 35. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęte w modelu

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania – badanie TOPAZ-1		Długość trwania, średnia (dni)	Spadek użyteczności
	D-GC	GC		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: D-GA – durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, GC – gemcytabina i cisplatiną

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [REDACTED]

²⁷ 175 926 PLN/QALY

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- stopa dyskontowa – $\pm 100\%$ dla efektów zdrowotnych i kosztów;
- horyzont analizy – 10 / 30 lat;
- charakterystyka populacji – 95% LCI (ang. Lower Confidence Interval, dolna granica przedziału ufności) / 95% UCI (ang. Upper Confidence Interval, górna granica przedziału ufności);
- rozkład PFS: wnioskowana technologia – standardowe rozkłady parametryczne (wykładniczy, gamma, uogólniony gamma, log-normalny, log-logistyczny, Weibulla, Gompertza) oraz elastyczne modele oparte na funkcjach sklepanych (splajny rozkładu hazardu, szansy lub normalnego z 1, 2 lub 3 węzłami);
- rozkład PFS: komparator – standardowe rozkłady parametryczne (wykładniczy, gamma, uogólniony gamma, log-normalny, log-logistyczny, Weibulla, Gompertza) oraz elastyczne modele oparte na funkcjach sklepanych (splajny rozkładu hazardu, szansy lub normalnego z 1, 2 lub 3 węzłami);
- rozkłady OS: wnioskowana technologia – standardowe rozkłady parametryczne (wykładniczy, gamma, uogólniony gamma, log-normalny, log-logistyczny, Weibulla, Gompertza) oraz elastyczne modele oparte na funkcjach sklepanych (splajny rozkładu hazardu, szansy lub normalnego z 1, 2 lub 3 węzłami);
- rozkłady OS: komparator – standardowe rozkłady parametryczne (wykładniczy, gamma, uogólniony gamma, log-normalny, log-logistyczny, Weibulla, Gompertza) oraz elastyczne modele oparte na funkcjach sklepanych (splajny rozkładu hazardu, szansy lub normalnego z 1, 2 lub 3 węzłami);
- wykorzystane dane dot. OS z badania TOPAZ-1 dla daty odcięcia danych: sierpień 2021;
- dane Kaplana-Meiera do 15 miesiąca obserwacji;
- spadek dodatkowego efektu przedłużenia OS po 60 mies. i jego brak po 90 mies. w ramieniu interwencji;
- bazowe ryzyko zgonu: pominięte;
- uwzględnione koszty niewykorzystanych części fiolki leków;
- pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych/kosztu opieki standardowej/kosztu podawania i monitorowania leczenia;
- ryzyko zdarzeń niepożądanych - wnioskowana technologia: 95% LCI / 95% UCI;
- opcjonalne zestawy wag użyteczności: brytyjskie (badanie TOPAZ-1 EQ5D-5L wykorzystane wagi brytyjskie) / (badanie TOPAZ-1 z wykorzystaniem wag użyteczności brytyjskich oraz algorytmu Hernández 2017 podczas przekształcenia wyników kwestionariusza EQ5D-5L na EQ5D-3L, ang. *UK utilities 'crosswalked' to EQ-5D-3L using the Hernández Alava et al. 2017 algorithm*) / z publikacji Ye 2023 (wagi użyteczności jak dla raka wątrobowokomórkowego) / Zhao 2023 (wagi użyteczności jak dla raka wątrobowokomórkowego);
- opcjonalna metoda oceny QALY – Health state / Treatment discontinuation state;
- wpływ zdarzeń niepożądanych na użyteczność $\pm 100\%$;
- ocena kosztu leczenia na podstawie TTD z badania TOPAZ-1 (w badaniu TOPAZ-1 część pacjentów stosowała durwalumab po progresji) scenariusz zakłada możliwość stosowania durwalumabu po progresji oraz takie same ryzyko dyskontynuacji leczenia durwalumabem wśród pacjentów przed progresją, jak i wśród pacjentów po progresji);
- korekta wag użyteczności względem wieku;
- RDI – względna intensywność dawkowania (ang. relative dose intensities) dla interwencji = 100%;
- koszt progresji $\pm 100\%$;
- zasoby opieki standardowej $\pm 100\%$;
- odsetek kolejnych linii: 95% LCI / 95% UCI;

- brak kolejnych linii;
- koszt opieki końca życia na podstawie raportu AOTMiT nr 58/2021 dane GUS aktualne dla 2017 r. (koszt: 12 638,06 PLN) / danych GUS zaktualizowany do wartości z 2023 roku z uwzględnieniem rocznych wskaźników ogólnych cen towarów i usług (koszt: 16 330,48 PLN).

Żaden z testowanych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodował zmiany wniosku względem analizy podstawowej.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 4.2 i 12.3 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w opinii przesłanej do AOTMiT wśród technologii alternatywnych wskazała również schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna) / gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl stosowany u 10% pacjentów, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatiną stosowana u 20% chorych oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stosowane u 20% pacjentów. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta mogą zostać uznane za komparatory dodatkowe. Szczegółowy komentarz znajduje się w rodz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnym tj.: 20-letnim horyzoncie czasowym. Ponadto w ramach AW testowano przyjęcie 10-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		letniego horyzontu czasowego analizy, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. W ramach rekomendacji PBAC 2023 wskazało, że we wnioskowanym wskazaniu ze względu na złe rokowanie pacjentów zasadnym wydaje się przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego analizy. [REDAKTOWANE]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazach informacji medycznej Medline (Pubmed), Embase.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, zarówno dla ramienia interwencji, jak i komparatora, oszacowano na podstawie wyników analizy regresji danych kwestionariusza EQ-5D-5L z badania TOPAZ-1 z uwzględnieniem norm kanadyjskich, a nie polskich. Wnioskodawca argumentuje to brakiem możliwości uzyskania danych z badania TOPAZ-1 skalkulowanych z uwzględnieniem norm polskich.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 5 AE):

- Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia dostępnych danych klinicznych dla wnioskowanej technologii, ograniczenia związane z dostępnością danych dotyczących długoterminowych prognoz przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji (tj. brak danych, które można by wykorzystać do weryfikacji poprawności przeprowadzonych ekstrapolacji danych z badania TOPAZ-1).

Komentarz analityków Agencji: Do modelowania funkcji przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu interwencji wykorzystano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował alternatywny przebieg krzywych parametrycznych dot. przeżycia całkowitego (OS), jednak jedynie oddzielnie, niezależnie dla interwencji i komparatora. [REDAKTOWANE]

Niemniej przyjęty parametr wiąże się z niepewnością. [REDAKTOWANE]

- Ocena funkcji hazardów wystąpienia zgonu oraz analiza krzywych Kaplana-Meiera dla OS wskazuje, że efekt dodatkowy wnioskowanej technologii manifestuje się wśród pacjentów z analizowanej populacji z opóźnieniem. W miarę wzrostu okresu obserwacji wzrastał dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii.
- Dostarczone wraz z modelem informacje świadczą, że [redacted] mogło nieznacznie zawyżać wyniki zdrowotne w przypadku pacjentów w grupie kontrolnej badania TOPAZ-1 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii. (...)

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca w modelu założył, że w ramach kolejnych linii pacjenci będą stosowali [redacted]

Wnioskodawca nie wskazał, w jakim trybie terapie te miałyby być finansowane, zgodnie z Obwieszczeniem MZ²⁸ nie są one aktualnie refundowane i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu w Polsce. [redacted]

- Brak badań oceniających zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. W analizach wykorzystano dane brytyjskie do oceny zasobów medycznych wchodzących w skład standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości potwierdzały brak istotnego wpływu tych danych na wnioski.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwagi analityków Agencji

- Dane dotyczące PFS, bezpieczeństwa i wag użyteczności z badania TOPAZ-1 pochodziły z mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,8 mies. Natomiast dane dot. OS oraz odsetka stosującego kolejne linie leczenia dla mediany okresu obserwacji 23,4 mies.
- Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania TOPAZ-1 zgodnie z kanadyjskimi normami. W analizie nie uwzględniono norm polskich. Wnioskodawca argumentuje to brakiem możliwości uzyskania danych z badania TOPAZ-1 skalkulowanych z uwzględnieniem norm polskich. Wątpliwości analityków Agencji co do argumentacji wnioskodawcy budzi fakt, iż w ramach analizy wrażliwości testowano inne źródła do oszacowania użyteczności stanów

²⁸ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r>

zdrowia, w tym norm brytyjskich. Ponadto jak wskazał wnioskodawca model opiera się na indywidualnych danych pacjentów z badania TOPAZ-1.

- W ramach kosztów dodatkowej opieki medycznej nad pacjentami we wnioskowanym wskazaniu z powodu braku danych z praktyki klinicznej w Polsce częstotliwości badań oparto na danych brytyjskich pochodzących z innych modeli ekonomicznych dla pacjentów z rakiem raka dróg żółciowych (wnioskodawca nie wskazał podanego dokładnego źródła danych).
- W analizie ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę występowały niespójności dot. cen za mg uwzględnionych substancji – tabela 11 oraz tabela 13 AE wnioskodawcy. W modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę zostały zaimplementowane dane kosztowe za mg odpowiadające przedstawionym w tabeli 11 AE wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że nie zidentyfikowano informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w ocenianej populacji pacjentów. W ramach przeglądu systematycznego odnalazł 3 analizy:

- Zhao 2023– analiza chińska, przeprowadzona przy uwzględnieniu opublikowanych danych z badania TOPAZ-1;
- Ye 2023 – analiza amerykańska i chińska przeprowadzona przy uwzględnieniu danych z badania TOPAZ-1;
- raport CADTH 2023 – ocena dokonana przez agencję kanadyjską.

W odnalezionych raportach wykorzystano w modelach m.in. mniej dojrzałe dane (z krótszego okresu obserwacji) z badania TOPAZ-1, inne funkcje do modelowania OS i PFS, odmienne koszty: jednostkowe leków, opieki standardowej, wagi użyteczności (dot. jedynie publikacji Zhao 2023), 10-letni horyzont czasowy analizy (Zhao 2023 i Ye 2023), niż w AE wnioskodawcy.

Wszystkie opublikowane źródła informacji wskazują, że dodanie durwalumabu do standardowej opieki pacjentów z rakiem dróg żółciowych wiąże się z dodatkowymi efektami klinicznymi przy wyższym koszcie:

- odpowiednio 0,12 QALY (ICER: 696 571 USD/QALY (ok. 3 mln PLN/QALY²⁹) i 0,42 QALY (ICER: 381 864 USD/QALY (ok. 1,67 mln PLN/QALY¹⁸) w warunkach amerykańskich i 367 609 USD/QALY (ok. 1,61 mln PLN/QALY¹⁸) w warunkach chińskich) w analizach przeprowadzonych na podstawie opublikowanych danych (Zhao 2023 i Ye 2023);
- 0,26 QALY (ICER: 665 692 CAD/QALY (ok. 2,16 mln PLN/QALY³⁰)) w ocenie agencji kanadyjskiej CADTH.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych. Wątpliwości dotyczące założeń zostały częściowo przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

²⁹ Zgodnie z kursem NBP w dniu 29.09.2023: 1USD= 4,3697 PLN <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

³⁰ Zgodnie z kursem NBP w dniu 29.09.2023: 1CAD= 3,2487 PLN <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności durwalumabu (Imfinzi) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy.

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. W ramach rekomendacji PBAC 2023 wskazało, że we wnioskowanym wskazaniu ze względu na złe rokowanie pacjentów zasadnym wydaje się przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego analizy.

Wybór funkcji dokonany przez wnioskodawcę do modelowania przeżycia całkowitego (OS) poza horyzont badania wiąże się z niepewnością –

Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania TOPAZ-1 zgodnie z kanadyjskimi normami. W analizie nie uwzględniono norm polskich. Wnioskodawca w modelu , nie wskazał ponadto, w jakim trybie terapie te miałyby być finansowane. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ³² nie są one aktualnie refundowane i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu w Polsce.

³² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r>

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat D-GC: durwalumab, gemcytabina i cisplatyna) w I linii leczenia chorych z rakiem dróg żółciowych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Imfinzi nie podlega refundacji, a pacjenci we wnioskowanym wskazaniu stosują gemcytabinę i cisplatynę.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie leczenia skojarzonego durwalumabu z gemcytabiną i cisplatyną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu i stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest włączenie leku Imfinzi do istniejącej grupy limitowej – „1218.0, Durwalumab”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy wcześniej nieleczeni z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane NFZ pozyskane na potrzeby raportów AOTMiT 2020³³³⁵ (dot. oceny zasadności stosowania oksaliplatinu we wskazaniu inne niż określone w ChPL; nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24), rejestru ENSCCA³⁴ (wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, do którego włączano pacjentów, u których w latach 2010–2019 potwierdzono histologicznie rozpoznanie nowotworu dróg żółciowych (CCA). Badano przebieg kliniczny CCA i jego podtypów w populacji europejskiej), opinie ekspertów ([REDACTED]

oraz szacunki własne wnioskodawcy (założenia arbitralne oraz ekstrapolacja danych na kolejne lata).

Na podstawie danych KRN określono liczbę zachorowań na raka (C22, C23, C24 wg ICD-10) latach 2000 – 2020 oraz odsetek histopatologicznie potwierdzonych rozpoznań powyższych nowotworów raportowanych do KRN w 2020 roku ([REDACTED]). Na podst. danych NFZ opracowanych na potrzeby raportu AOTMiT 2021 (nr OT.4221.52.2021, Oksaliplatinu we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24)) określono odsetek pacjentów z rozpoznaniem C22.1 wśród pacjentów żyjących z nowotworem sklasyfikowanym jako C22 wg danych NFZ z 2020 roku ([REDACTED]). W następnym kroku wnioskodawca przeprowadził ekstrapolację ww. danych na horyzont czasowy analizy – wykazano, że aktualnie [REDACTED] zachorowań na raka dróg żółciowych jest raportowanych do KRN.

Na podst. rejestru ENSCCA stwierdzono, że w momencie diagnozy raka dróg żółciowych około [REDACTED] pacjentów kierowanych jest na chemioterapię, [REDACTED]

W następnym kroku wnioskodawca przeprowadził kolejną ekstrapolację danych na kolejne lata. Przyjęto prognozę liczebności populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatiną na podstawie średniej liczebności pacjentów w latach 2016 – [REDACTED]. Zgodnie z rejestrem ENSCCA przyjęto, że nie wszyscy pacjenci stosujący gemcytabinę z cisplatiną mogą kwalifikować się do leczenia durwalumabem. [REDACTED] nie będzie spełniać kryteriów włączenia do programu lekowego. Przyjęto, że do leczenia durwalumabem będzie kwalifikować się [REDACTED] pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Etapy oszacowania wnioskodawcy analiza podstawowa – prognozowana liczebność populacji docelowej

Parametr	Źródło założenia / założenie	2024	2025
Zachorowania na C22.1, C23 i C24	KRN	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 żyjąca w Polsce	NFZ, Raport AOTMiT ³³	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 żyjąca w Polsce	NFZ, raport AOTMiT ³⁶³³	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z C22, C23 i C24 stosująca cisplatinę*		[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z C22, C23 i C24 stosująca cisplatinę, karboplatinę lub oksaliplatinę*		[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 stosująca gemcytabinę z cisplatiną	Ekstrapolacja danych: średnia liczebność pacjentów w latach 2016 – 2018	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 stosująca gemcytabinę z cisplatiną, spełniających pozostałe	Rejestr ENSCCA: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

³³ Raport AOTMiT nr: OT.4320.5.2020. Oksaliplatinu we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/021/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatinu.pdf

³⁴ Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. J Hepatol. 2022;76(5):1109-1121. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.010

³⁵ przedział predykcji (ang. prediction interval)

³⁶ raport AOTMiT nr: OT.4221.52.2021. Oksaliplatinu we wskazaniach innych niż określone w ChPL. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatinu.pdf

Parametr	Źródło założenia / założenie	2024	2025
kryteria do terapii durwalumabem ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*również pacjenci z rakiem wątroby (pełna populacja chorych C22 wg ICD-10)

w analizie przyjęto, że lek Imfinzi w I. roku refundacji stosować będzie [REDACTED] pacjentów oraz [REDACTED] pacjentów w II roku analizy. Przy założeniu ww. odsetków przyjęto, że leczenie durwalumabem rozpocznie [REDACTED] pacjentów w I. roku i [REDACTED] pacjentów w II. roku analizy.

Przyjęto jednostajne włączanie pacjentów do programu lekowego – założono, że prawdopodobieństwo włączenia pacjenta do leczenia durwalumabem będzie takie samo w każdym momencie danego roku. Na podstawie prawdopodobieństwa włączenia pacjentów do modelu w każdym cyklu oraz odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych cyklach 2-letniego okresu obserwacji określonego na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej określono liczbę pacjentów leczonych durwalumabem w kolejnych cyklach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

Odsetki pacjentów włączanych do programu lekowego prezentuje poniższa tabela.

Tabela 39 Odsetek pacjentów włączanych do programu lekowego

Wariant	2024	2025
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków,
- koszty podania leków i koszty monitorowania,
- koszt leczenia kolejnych linii,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszt standardowej opieki medycznej,
- koszt opieki końca życia.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem wariantu minimalnego oraz maksymalnego oszacowań populacji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów.

Inne założenia

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 oceny analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

³⁷ Zlecenie nr 87/2021 w BIP Agencji, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7414-87-2021-zlc>

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie skojarzone schematem D-GC (durwalumab, gemcytabiną i cisplatyną) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z rakiem dróg żółciowych, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	630	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

* pacjenci chory na raka płuca – pacjenci leczeni durwalumabem w ramach programu lekowego B.6, dane za rok 2022

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach proponowanego programu lekowego [redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), danych NFZ pozyskanych na potrzeby raportów AOTMiT. Wykorzystano również dane z rejestru ENSCCA, opinie ekspertów oraz szacunki własne wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski (badanie dotyczyło dodania pierwszej immunoterapii do standardu leczenia pacjentów z rakiem płuc opartym wyłącznie na chemioterapii).  
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W ramach AKL i AE wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego skojarzenia jest schemat GC (gemcytabina + cisplatyna). Zgodnie z opinią ekspertki dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż ankietowanej na potrzeby niniejszej AWA, schemat oparty na gemcytabinie i cisplatynie stosuje aktualnie 50% pacjentów chorych na raka dróg żółciowych. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się: schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna) / gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl stosowany u 10% pacjentów, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatyną stosowana u 20% chorych oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stosowane u 20% pacjentów. Zgodnie z opinią dr Filipczyk-Cisarż po wprowadzeniu durwalumabu do refundacji, 30% pacjentów stosujących aktualnie schemat gemcytaminy i cisplatyny przejdzie na leczenie Imfinzi. Odsetek pacjentów stosujących pozostałe opcje terapeutyczne nie zmieni się. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne mogą zostać uznane za komparatory dodatkowe.

³⁸ Dane obliczone na podstawie modelu farmakoekonomicznego, niezamieszczone w analizie wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Produkt leczniczy Imfinzi jest obecnie refundowany w PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45”. Zgodnie z danymi NFZ durwalumab w ramach PLB.6 w 2022 r. stosowało 680 pacjentów (zgodnie z danymi wnioskodawcy: 630 pacjentów). Wg danych NFZ – liczba pacjentów (dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg. kodu ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9), u których zastosowano leczenie skojarzeniem: gemcytabina + cisplatyna wyniosła: 769 pacjentów w 2018 r, 865 w 2019 r., 852 w. 2020 r., 846 w 2021 r. oraz 949 w 2022 r. Dane NFZ nie pozwalają na oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży leku z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących pacjentów, u których stosowane było skojarzenie gemcytabiny + cisplatyny w tym stopniu zaawansowania choroby u leczonych pacjentów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania w analizie podstawowej oraz wariantie minimalnym w I. jak i w II. roku refundacji. Zadeklarowana liczba opakowań leku nie wystarczy natomiast na pokrycie zapotrzebowania w wariantie maksymalnym analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 1218.0, Durwalumab dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

- W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości wskazywały na brak wpływu znacznej części założeń i wartości parametrów modelowania.
- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Przy braku szczegółowych informacji na temat chorobowości raka dróg żółciowych w Polsce oraz chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku konieczne było przeprowadzenie analizy na podstawie danych NFZ. Sam fakt braku bardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak, wykorzystane dane mogą odzwierciedlać rzeczywistą liczebność populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce, gdyż pomijają pacjentów niezdiagnozowanych i niekwalifikujących się do stosowania gemcytabiny i/lub cisplatyny. Z drugiej strony błędne raportowanie rozpoznań wg ICD-10 przez świadczeniodawców mogło wpłynąć na liczebność populacji. Powyższy aspekt mógł nieznacznie zawyżyć obserwowane dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), danych NFZ pozyskanych na potrzeby raportów AOTMIT. Wykorzystano również dane z rejestru ENSCCA, opinie ekspertów oraz szacunki

własne wnioskodawcy. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniosła [redacted] pacjentów, z czego [redacted] pacjentów będzie stosować lek Imfinzi w scenariuszu nowym.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Według pozyskanych danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 wyniosła: 6 832 w 2018 r., 7 102 w 2019 r. 6 547 w 2020 r. 6 747 w 2021 r. i 6 985 w 2022 r.

Wg danych NFZ – liczba pacjentów (dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg. kodu ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) u których zastosowano leczenie skojarzeniem: gemcytabina + cisplatyna wyniosła: 769 pacjentów w 2018 r., 865 w 2019 r., 852 w 2020 r., 846 w 2021 r. oraz 949 w 2022 r.

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała natomiast na [redacted] liczebność populacji docelowej, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię (600 pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, z czego ok. 300 pacjentów będzie stosować lek Imfinzi po objęciu go refundacją).

Brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych na temat raka dróg żółciowych w Polsce. Z tego względu wnioskodawca dokonał ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce w latach 2014 – 2018, co wiąże się z ograniczeniami oszacowań. Jednakże dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane analizowane przez Agencję są [redacted].

Dodatkowe ograniczenia AWB według analityków Agencji

- W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono kosztów opieki końca życia (została uwzględniona w analizie wrażliwości), wnioskodawca wskazał, iż: *nie zidentyfikowano wiarygodnych informacji na temat kosztu opieki końca życia wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce. Uwzględniony horyzont obejmował czas do zgonu praktycznie wszystkich pacjentów obserwowanych w ramach modelowania. Na tej podstawie koszt dotyczący wszystkich pacjentów, którego wysokość nie jest możliwa do wiarygodnego określenia, został pominięty w analizach.*
- Jako komparator przyjęto schemat GC (gemcytabina + cisplatyna), należy jednak podkreślić, że wśród opcji alternatywnych wymienionych przez dr n. med. Emilię Filipczyk-Cisarż znalazły się także: schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna) / gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl stosowany u 10% pacjentów, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatyną stosowana u 20% chorych oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stosowane u 20% pacjentów. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne mogą zostać uznane za komparatory dodatkowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, uwzględniającą wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań populacji analizy podstawowej oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą:

- 15 parametrów populacyjnych (każdy z parametrów uwzględnił wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny):
 - dane NFZ (gemcytabina + cisplatyna) – prognoza z trendem;
 - dane NFZ (gemcytabina + cisplatyna) – prognoza bez trendu (lata 2014 – 2018);
[redacted] odsetki pacjentów stosujących Imfinzi w scenariuszu nowym tzn.: [redacted]
[redacted]
 - dane KRN i ENSCCA [redacted]
- 91 parametrów modelu analizy ekonomicznej (testowano m.in. rozkłady krzywych, charakterystykę wejściową pacjentów, uwzględnianie poszczególnych kosztów; szczegółowy opis scenariuszy znajduje się w rozdz. 2.9 BIA wnioskodawcy).

Największy wpływ na wzrost inkrementalnych wydatków płatnika, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma [redacted]

Przy przyjęciu tego wariantu wydatki płatnika ³⁹ względem analizy podstawowej.

Przyjęcie maksymalnego wariantu oszacowań populacji wiąże się ze wydatków płatnika publicznego w I. roku refundacji II. roku refundacji niezależnie

Największy wpływ na spadek wydatków płatnika, ma przyjęcie, wówczas wydatki płatnika publicznego w porównaniu do analizy podstawowej w obu latach analizy niezależnie od

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdz. 3.3 BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję – dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, że lek Imfinzi po objęciu go refundacją będzie stosować ok. 300 pacjentów. Jest to wartość niż podana przez wnioskodawcę, lecz

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat D-GC: durwalumab, gemcytabiną i cisplatyną) w I linii leczenia chorych z rakiem dróg żółciowych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie skojarzone schematem D-GC (durwalumab, gemcytabiną i cisplatyną) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi pacjentów w I roku oraz w II roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji i odsetka pacjentów włączonych do leczenia durwalumabem. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję – dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, że lek Imfinzi po objęciu go refundacją będzie stosować ok. 300 pacjentów. Wnioskodawca wskazał, że brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych na temat raka dróg żółciowych w Polsce. Z tego względu dokonano

³⁹ Dane obliczone na podstawie modelu farmakoekonomicznego, niezamieszczone w analizie wnioskodawcy

ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce w latach 2014 – 2018, co wiąże się z niepewnością. Dane NFZ pozyskane przez Agencję nie pozwalają na oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży leku Imfinzi z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących pacjentów, u których stosowane było skojarzenie gemcytabiny + cisplatyny w tym stopnia zaawansowania choroby u leczonych pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego.

W analizie zaproponowano dwa rozwiązania polegające na:

1) *wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w latach 2017-2022, tj. 15%);*

2) *objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).*

Zgodnie z wynikami AR, szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ankietowana ekspertka (dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego.

W piśmie zlecającym MZ zwrócił się również z prośbą o ocenę czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” załączonego projektu programu „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu. W przypadku odpowiedzi negatywnej proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowej terapii?

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii odpowiedziała na powyższe pytanie twierdząco.

Uwagi analityków Agencji:

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Imfinzi (durwalumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.09.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Imfinzi, durvalumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo: CADTH 2023, 1 pozytywną: HAS 2023 oraz 1 negatywną: PBAC 2023.

Komisja CADTH 2023 rekomenduje pozytywnie terapię lekiem Imfinzi u pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni, pod warunkiem obniżenia ceny. Zwrócono uwagę na potrzebę pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, którzy charakteryzują się złym rokowaniem. Według CADTH 2023 nie należy refundować leku Imfinzi w leczeniu pacjentów z rakiem brodawki Vatera. Podkreślono również niepewność co do długoterminowych efektów skuteczności ze stosowania schematu D-GC.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2023 wskazano na fakt, iż rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Imfinzi jest umiarkowana, ale znacząca we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.

W negatywnej rekomendacji PBAC 2023 podkreślono umiarkowaną dodatkową korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących wnioskowaną terapię. Zwrócono także uwagę na ograniczenia badania TOPAZ-1 (możliwość stosowania leku po progresji, wysoki odsetek populacji azjatyckiej). Wskazano również, że oszacowany w scenariuszu podstawowym współczynnik efektywności (ICER) jest zbyt wysoki.

Ponadto na stronach agencji HTA: SMC⁴⁰, NICE⁴¹, G-BA⁴² odnaleziono informacja, że wnioskowana terapia jest aktualnie procedowana, brak opublikowanych rekomendacji. Na stronie agencji NCPE⁴³ odnaleziono informację, że zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej, po przyspieszonej ocenie dokonanej w marcu 2023 r.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla leku Imfinzi (durwalumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2023 (Kanada)	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych.	Rekomendacja pozytywna warunkowo Komisja rekomenduje refundację durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i chemioterapią opartą na związkach platyny wyłącznie w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni, pod warunkiem obniżenia ceny. Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy powinni być w stosunkowo dobrym stanie zdrowia (tj. stan sprawności określony przez specjalistę). Imfinzi powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest stosowany wraz z gemcytabiną i chemioterapią

⁴⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2582/>

⁴¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10920>

⁴² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/935/#beschluesse>

⁴³ <https://www.ncpe.ie/durvalumab-imfinzi-2/>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>opartą na platynie, jeśli został przepisany przez specjalistów z doświadczeniem w leczeniu raka dróg żółciowych. Nie należy refundować leku Imfinzi w leczeniu pacjentów z rakiem brodawki Vatera.</p> <p>CADTH podkreśliło, iż D-GC rozwiązuje ważny problem potrzeby terapii dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, która charakteryzuje się złym rokowaniem. Podkreślono również niepewność co do długoterminowych efektów skuteczności ze stosowania D-GC (max. okres obserwacji z badania TOPAZ-1 to ok. 2,75 lat dla OS). Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym. Eksperti kliniczni, z którymi konsultował się komitet CADTH wskazali, że może występować trwały efekt leczenia wykraczający poza okres obserwacji badania, lecz nie było na to wystarczających dowodów potwierdzających długotrwały efekt leczenia.</p> <p>Komisja wprowadziła zmiany w modelu wnioskodawcy: uwzględniono: funkcję splajn szans z 1 węzłem do oszacowania OS; przyjęto 100% względnej intensywności dawki oraz korektę wag użyteczności względem wieku – wartość parametru ICER wyniosła ICER: 665 692 CAD/QALY (ok. 2,16 mln PLN/QALY⁴⁴).</p>
<p>HAS 2023 (Francja)</p>		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Imfinzi jest umiarkowana ale znacząca we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.</p> <p>Komitet podkreślił, że wielkość efektu uważana jest za niewielką, ale znaczącą statystycznie, z bezwzględną różnicą w medianie OS wynoszącą 1,3 miesiąca przy HR=0,80 (97% CI: 0,64; 0,99). Profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny.</p>
<p>PBAC 2023 (Australia)</p>		<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>PBAC nie rekomenduje refundacji durwalumabu w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych. PBAC uznał, że durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią zapewnił umiarkowaną dodatkową korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS).</p> <p>Komisja podkreśliła, że ponad połowa pacjentów w badaniu TOPAZ-1 pochodziła z krajów azjatyckich (54,6%), a uogólnienie tych danych na populację Australii może nie być odpowiednie (odsetek populacji azjatyckiej w Australii zgodnie z danymi z 2021 r. wynosi 17,4%). Ponadto w badaniu 9% pacjentów w ramieniu D-GC otrzymała kolejne linie terapii, wśród których znalazły się substancje (z grupy immunoterapii i inhibitorów kinazy tyrozynowej) niedostępne w Australii. Pacjenci w badaniu stosowali wnioskowaną terapię również po wystąpieniu progresji, jeżeli obserwowano korzyści ze stosowania, przez co w praktyce klinicznej (zgodnie z ze wskazaniem wnioskowanym: brak możliwości stosowania po progresji choroby) korzyść ze stosowania D-GC może być mniejsza. PBAC uznał, że populacja w badaniu jest węższa niż populacja, w której schemat byłby stosowany po objęciu go refundacją (pod względem wieku, wydolność wątroby).</p> <p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym, opierając się na innych modelach ekonomicznych, jednak jak wskazała Komisja dot. one innej populacji (pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, z szacowanym przeżyciem 3-letnim wynoszącym 15%). W przypadku modeli dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym Komisja wskazała horyzont 5 lub 7,5-letni jako odpowiedni dla pacjentów ze złym rokowaniem. We wnioskowanym wskazaniu biorąc powyższe pod uwagę PBAC również uznało, że horyzont 5-letni jest odpowiedni ze względu na złe rokowanie pacjentów, wówczas wartość ICER wzrosła z 115 000 <135 000 \$/QALY (501 791 <589 059 PLN/QALY⁴⁵) do 135 000 <155 000 \$/QALY (589 059 < 676 327 PLN/QALY).</p> <p>PBAC uznała, że oszacowany w scenariuszu podstawowym współczynnik efektywności (ICER) był wysoki i niedoszacowany.</p>

Skróty: D-GA – durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, GC – gemcytabina i cisplatyna, CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, HAS – Haute Autorité de Santé

⁴⁴ Zgodnie z kursem NBP w dniu 29.09.2023: 1CAD= 3,2487 PLN <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

⁴⁵ Zgodnie z kursem NBP w dniu 03.10.2023: 1\$= 4,3634 PLN <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

Państwo	Czy lek jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.08.2023 r., znak PLR.4500.871.2023.15.PTO (data wpływu do AOTMiT 01.08.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imfinzi, durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05000456031493

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych – najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ) dróg żółciowych. Rak pęcherzyka żółciowego to nowotwór złośliwy, wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Raki brodawki Vatera stanowią różnorodną grupę raków, które rozrastają się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową. Rak dróg żółciowych stanowi około 3% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego i około 10% pierwotnych nowotworów wątroby. Większość chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10% (20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo). Pojawienie się żółtaczki i świądu świadczy zwykle o znacznym zaawansowaniu raka; u większości chorych na tym etapie jest już nieresekcyjny, a czas przeżycia nie przekracza zazwyczaj 12 mies. od chwili rozpoznania. Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Rak brodawki Vatera jest względnie rzadkim nowotworem. Występuje z częstością 0,57 na 100 000 osób na rok, stanowiąc około 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego i 20% raków zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał schemat gemcytabina i cisplatyna. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej. Zgodnie z opinią ekspertki schemat oparty na gemcytabinie i cisplatinie stosuje aktualnie 50% pacjentów chorych na raka dróg żółciowych. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się: schemat FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna) / gemcytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + 5-fluorouracyl stosowany u 10% pacjentów, monoterapia 5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatiną stosowana u 20% chorych oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stosowane u 20% pacjentów. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne mogą zostać uznane za komparatory dodatkowe w przedmiotowym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Do AKL włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne TOPAZ-1, dotyczące oceny skuteczności stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną (D-GC) względem gemcytabiny i cisplatyny stosowanych w skojarzeniu z placebo (PL-GC), w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Analitycy AOTMiT odnaleźli również wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej schematu D-GC (retrospektywnej analizy Rimini 2023).

W badaniu TOPAZ-1 wyniki pochodziły 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 (D-GC) i 15,9 miesiąca (95% CI: 14,9; 16,9) w grupie kontrolnej (PL-GC);
- drugiej analizy danych, 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 badaniu TOPAZ-1 (analiza okresowa, data odcięcia danych: 11 sierpnia 2021 r.) 58,1% pacjentów w grupie D-GC i 65,7% pacjentów w grupie PL-GC zmarło. Wykazano IS wydłużenie OS w grupie leczonej D-GC

w porównaniu z PL-GC: HR (95% CI): 0,76 (0,64; 0,95), $p < 0,05$ (data odcięcia danych: 25.02.2022 r.). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,9 miesiąca w grupie D-GC i 11,3 miesiąca w grupie otrzymującej PL-GC. Odsetek pacjentów żyjących w 24 mies. był IS wyższy w grupie D-GC (23,6%) niż w grupie PL-GC (11,5%) data odcięcia danych: 25.02.2022 r. Wykazano o 25% niższe ryzyko progresji lub nawrotu choroby (PFS) w grupie leczonej D-GC w porównaniu z PL-GC (data odcięcia danych: 11.08.2021 r.).

Wykazano, że w grupie D-GC w porównaniu z pacjentami stosującymi PL-GC IS częściej wystąpiła objektywna (26,7% vs. 18,7%) i częściowa odpowiedź na leczenie (24,6% vs. 18,1%), a także odpowiedź na leczenie trwająca przez ≥ 9 miesięcy (32,6% vs. 25,3%) i ≥ 12 miesięcy (26,1% vs. 15,0%) data odcięcia danych: 11.08.2021 r.

Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupie lezonej D-GC (mediana (IQR): 6,4 mies. [4,6 – 17,2]) i PL-GC (mediana (IQR): 6,2 mies. [3,8 – 9,0]), natomiast w grupie lezonej D-GC odnotowaną krótszą medianę czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie niż w grupie PL-GC (mediana (IQR): 1,6 mies. [1,3 – 3,0] vs. 2,7 mies. [1,4 – 4,1]).

Nie odnotowano IS różnic w czasie do pogorszenia stanu pacjenta w grupie leczonych D-GC w porównaniu z PL-GC, a także dla zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w skali EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BIL21, czy ogólnego stanu zdrowia/jakości życia ogółem: HR= 0,87; 95% CI: 0,69; 1,12; $p=0,279$.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej Rimini 2023 po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,5 miesiąca (95% CI: 7,9–13,6), mediana PFS wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI: 7,4–11,7), natomiast mediana OS wyniosła 12,9 miesiąca (95% CI: 10,9–12,9). W ocenie badacza potwierdzony ORR wystąpił u 34,5% pacjentów, a wskaźnik kontroli choroby u 87,6%. Odsetek pacjentów uzyskujących potwierdzoną CR wyniósł 4,8%, natomiast PR uzyskało 29,6%, a SD 53,1% pacjentów.

76 pacjentów (52,4%) przerwało leczenie, a 36 pacjentów (24,8%) zmarło. Zdarzenia niepożądane (AE) jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 137 pacjentów (94,5%). Działania niepożądane o 3–4 stopniu nasilenia wystąpiły u 51 pacjentów (35,2%). Najczęściej występującymi AE były zmęczenie (59,2%), neutropenia (46,2%), niedokrwistość (43,2%) i małopłytkowość (34,3%). Liczba zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) wyniosła 3 (2,2%) i nie była związana z immunoterapią. Częstość AE o podłożu immunologicznym (imAE) wynosiła 17,1%. ImAE stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2,7% pacjentów. Odsetek przypadków przerwania leczenia durwalumabem z powodu działań niepożądanych wyniósł 4,1%.

Zdaniem autorów badania przedstawione wyniki w większości potwierdziły wyniki uzyskane w badaniu TOPAZ-1 w zakresie PFS, ORR i oceny bezpieczeństwa. Krótsza mediana czasu obserwacji analizy Rimini 2023 w porównaniu z badaniem TOPAZ-1 prawdopodobnie była powodem niższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3–4 zdarzenia niepożądane i dyskontynuacji leczenia. Jednocześnie zwrócono uwagę na ograniczenia analizy Rimini 2023, tj. jej wielośrodkowy charakter (sposób oceny nowotworu i punkty czasowe nie zostały z góry określone przez scentralizowany protokół, ale były zależne od decyzji każdego lekarza) oraz krótka mediana okresu obserwacji

Analiza bezpieczeństwa

W momencie pierwotnej analizy (11 sierpnia 2021 roku) w grupie D-GC 275 pacjentów (80,6%) przerwało terapię, w tym m.in.: 190 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 43 z powodu subiektywnej progresji choroby, 20 z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie GC 322 pacjentów (93,6%) przerwało terapię, w tym m.in.: 238 z powodu progresji choroby w badaniach obrazowych, 46 z powodu subiektywnej progresji choroby, 18 z powodu zdarzeń niepożądanych.

Nie odnotowano IS różnic między grupami w ocenie częstości wystąpienia AEs dowolnego stopnia ogółem, prowadzących do przerwania leczenia /zgonu / poważnych AEs / 3-4 stopnia nasilenia, zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i związanych z leczeniem (data odcięcia: 11 sierpnia 2021 r.)

Wykazano natomiast IS wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych o 3-4 stopniu nasilenia w grupie lezonej D-GC w porównaniu z PL-GC. Nie odnotowano różnic IS w częstości wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia (niedokrwistości, neutropenii, obniżenia liczby neutrofilów/platek krwi, trombocytopenii, obniżenia liczby białych krwinek) oraz zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia: niedokrwistości; nudności; zaparc; neutropenii; obniżenia liczby neutrofilów; zmęczenia; obniżenia apetytu; obniżenia liczby platek krwi; gorączki; wymiotów; biegunki; astenii; bólu brzucha; trombocytopenii; świądu; wysypki; obniżenia liczby białych krwinek; bólu nadbrzusza; bezsenności; wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej). Również w przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia (obniżenie liczby neutrofilów, neutropenia, anemia, obniżenie liczby platek krwi/białych krwinek, trombocytopenia) nie odnotowano różnic IS między obiema grupami pacjentów.

Stosowanie D-GC w porównaniu z PL-GC wiązało się z IS większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym / zdarzeń związanych z niedoczynnością tarczycy / zapalenia skóry / wysypki dowolnym stopniu nasilenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami w ocenie częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia oraz o 3-4 stopniu nasilenia.

Mediana czasu do wystąpienia dowolnego zdarzenia o podłożu immunologicznym i niewydolności nerek była dłuższa w grupie leczonej D-GC niż w grupie PL-GC, z kolei mediana czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z niewydolnością tarczycy i z wątrową była krótsza w grupie D-GC niż w grupie GC. Jednocześnie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagały częstszego stosowania terapii w grupie leczonej D-GC w porównaniu z grupą leczoną PL-GC.

W momencie kolejnej analizy danych (data odcięcia 25.02.2022 r) stosowanie D-GC w porównaniu z PL-GC wiązało się z brakiem IS różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia i prowadzących do przerwania leczenia czy zgonu.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: m.in. w badaniu TOPAZ-1 leczenie durwalumabem można było kontynuować na początku progresji choroby, u pacjentów stabilnych klinicznie, według uznania badacza i pacjenta, co jest niezgodne z kryteriami wyłączenia w projekcie wnioskowanego PL. Ponadto z badania TOPAZ-1 wykluczano pacjentów z rakiem brodawki Vatera, stąd w AKL nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii w tym wskazaniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy. [redacted]

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted]

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami. Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. W ramach rekomendacji PBAC 2023 wskazało, że we wnioskowanym wskazaniu ze względu na złe rokowanie pacjentów zasadnym wydaje się przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego analizy. [redacted]

[redacted] Wybór funkcji dokonany przez wnioskodawcę do modelowania przeżycia całkowitego poza horyzont badania wiąże się z niepewnością – [redacted]

Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania TOPAZ-1 zgodnie z kanadyjskimi normami, a nie polskimi. Wnioskodawca w modelu [redacted], nie wskazał w jakim trybie terapii te miałyby być finansowane. Analitycy Agencji podkreślają, że nie są one aktualnie refundowane i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu w Polsce.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat D-GC: durwalumab, gemcytabiną i cisplatyną) w I linii leczenia chorych z rakiem dróg żółciowych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie skojarzone schematem D-GC (durwalumab, gemcytabiną i cisplatyną) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi [redacted]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji i odsetka pacjentów włączonych do leczenia durwalumabem. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję – dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, lek Imfinzi po objęciu go refundacją będzie stosować ok. 300 pacjentów. Wnioskodawca wskazał, że brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych na temat raka dróg żółciowych w Polsce. Z tego względu dokonano ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce w latach 2014 – 2018, co wiąże się z niepewnością. Dane NFZ pozyskane przez Agencję nie pozwalają na oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży leku Imfinzi z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących pacjentów, u których stosowane było skojarzenie gemcytabiny + cisplatyny w tym stopnia zaawansowania choroby u leczonych pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez AOTMiT eksperci nie mieli uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo: CADTH 2023, 1 pozytywną: HAS 2023 oraz 1 negatywną: PBAC 2023.

Komisja CADTH 2023 rekomenduje pozytywnie terapię lekiem Imfinzi u pacjentów z rakiem dróg żółciowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni, pod warunkiem obniżenia ceny. Zwrócono uwagę na potrzebę pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, którzy charakteryzują się złym rokowaniem. Według CADTH 2023 nie należy refundować leku Imfinzi w leczeniu pacjentów z rakiem brodawki Vatera. Podkreślono również niepewność co do długoterminowych efektów skuteczności ze stosowania schematu D-GC.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2023 wskazano na fakt, iż rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Imfinzi jest umiarkowana, ale znacząca we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.

W negatywnej rekomendacji PBAC 2023 podkreślono umiarkowaną dodatkową korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów stosujących wnioskowaną terapię. Zwrócono także uwagę na ograniczenia badania TOPAZ-1 (możliwość stosowania leku po progresji, wysoki odsetek populacji azjatyckiej). Wskazano również, że oszacowany w scenariuszu podstawowym współczynnik efektywności (ICER) jest zbyt wysoki.

Uwagi dodatkowe

W piśmie zlecającym MZ zwrócił się również z prośbą o ocenę czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” załączonego projektu programu „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu. W przypadku odpowiedzi negatywnej proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowej terapii?

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii odpowiedziała na powyższe pytanie twierdząco.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Wnioskodawca jako komparator w analizowanym wskazaniu obrał terapię gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatiną. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oksaliplatyna lub karboplatyna mogą stanowić alternatywę dla cisplatyny w terapii skojarzonej z gemcytabiną, w przypadku pacjentów np. z zaburzeniami czynności nerek. Z uwagi na powyższe proszę o odniesienie się w analizach do możliwości stosowania wnioskowanej terapii w populacji z zaburzeniami czynności nerek oraz ewentualne uwzględnienie w analizach innych skojarzeń gemcytabiny.</p> <p>Należy wskazać, iż w przypadku, gdy populacja wnioskowana obejmuje również pacjentów leczonych skojarzeniami gemcytabiny z oksaliplatyną i karboplatyną niespełnione są zapisy:</p> <p>§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów. Proszę również o aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz w rozdz. 3.6

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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
- 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>
- 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).
- TOPAZ-1**
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
- 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
- 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
- IMMUCHEC**
Vogel A, Boeck S, Waidmann O i wsp. A randomized phase II trial of durvalumab and tremellImUmab 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)
- Feng 2022**
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
- Yan 2023**
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.
- Yuan 2022**
Yuan ZG, Zeng TM, Tao CJ. Current and emerging immunotherapeutic approaches for biliary tract cancers. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022;21(5):440-449
- Rimini 2023**
M. Rimini, et al., Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data, *Liver International*. 2023;43:1803–1812

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2023**
Cholangiocarcinoma And Gallbladder Cancer Effective Date, 2023, Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6
- BSG 2023**
Rushbrook S., et al., British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma, 2023
- CADTH 2023**
Durvalumab (Imfinzi), CADTH Reimbursement Recommendation, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GP1_KAS.pdf
- EASIL-LICA 2023**
EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinomaq European Association for the Study of the Liver, *Journal of Hepatology*, 2023
- ESMO 2022**
Vogel A. et al., Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2022
- HAS 2023**
AVIS SUR LES MEDICAMENTS IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Nouvelle indication https://www.has-sante.fr/jcms/p_3451406/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-des-voies-biliaires-cvb
- Konsensus ekspertów 2020**
Banales 2020, et al., Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management

NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Biliary Tract Cancers, Version 2.2023 — May 10, 2023
NCI 2023	Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment (PDQ) – Health Professional Version https://www.cancer.gov/types/liver/hp/bile-duct-treatment-pdq#_501
PBAC 2023	DURVALUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 120 mg in 2.4 mL vial, Solution concentrate for I.V. infusion 500 mg in 10 mL vial, Imfinzi, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document - March 2023 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/durvalumab-imfinzi-PSD-March-2023
PTG 2018	Hartleb, et al., Choroby cholestacyjne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG--E), 2018
PTOK 2015	Potemski P., et al., Nowotwory układu pokarmowego, 2015 http://www.onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf
SEOM 2021	Gomez-Espana M., et al., SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer, 2020
Włochy 2020	Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma -Part II: Treatment, Article in Digestive and Liver Disease, 2020
Pozostałe publikacje	
ChPL Imfinzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (data dostępu: 04.10.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych, Analiza problemu decyzyjnego, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków sierpień 2023.
- Zał. 2. [REDACTED], Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków sierpień 2023.
- Zał. 3. [REDACTED], Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków wrzesień 2023.
- Zał. 4. [REDACTED], Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków wrzesień 2023.
- Zał. 5. [REDACTED], Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych, Analiza racjonalizacyjna, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków wrzesień 2023.
- Zał. 6. Durwalumab (produkt leczniczy imfinzi) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych, Uzupelnienie, Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.35.2023.2.PZ, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków sierpień 2023.