



DLG.050.34.2024.EM
Warszawa, 24 lipca 2024

Pan
Szymon Hołownia
Marszałek Sejmu RP

Szanowny Panie Marszałku,

w odpowiedzi na interpelację nr 3662 z dnia 11 lipca 2024 r. Pani Poseł Zofii Czernow oraz grupy posłów: Pani Poseł Joanny Frydrych oraz Pani Poseł Krystyny Sibińskiej w sprawie diagnozowania i leczenia nowotworów dróg żółciowych, uprzejmie proszę o przyjęcie poniższych informacji w odpowiedzi na pytania:

1/ Kiedy innowacyjne terapie nowotworów dróg żółciowych będą dostępne w Polsce?

Zgodnie z publikacją pn.: *Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce - obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016- 2020* (Narodowy Instytut Onkologii, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2023 r.): *Brak rzetelnych podstaw profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz możliwości terapeutycznych raka dróg żółciowych wynika częściowo z ograniczonej wiedzy na temat etiologii, czynników ryzyka i patogenezy molekularnej tych nowotworów. (...) obecnie nie dysponujemy przesłankami, które pozwoliłyby stworzyć skuteczne programy profilaktyczne adresowane do grup podwyższonego ryzyka zachorowania na raka dróg żółciowych.*

Rak dróg żółciowych to najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ).

Czynnikami ryzyka raka dróg żółciowych (RDŻ) 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.

Radykalne leczenie chirurgiczne daje chorym największą szansę wyleczenia, jednak tylko u około 20% chorych możliwa jest radykalna onkologiczna resekcja guza. Zgodnie z wynikami badań u ok. 70% pacjentów z pierwotnie resekcyjnym guzem w ciągu 22 miesięcy dochodzi do nawrotu choroby, zaś próby włączenia radioterapii lub chemioradioterapii nie przyniosły znaczącej poprawy przeżyć.

Pewnym przełomem w terapii było wykazanie w 2010 r. poprawy przeżycia całkowitego w przypadku zastosowania skojarzenia *gemcytabiny cisplatynu* w pierwszej linii leczenia RDŻ. W 2019 r. wskazano na zasadność wprowadzenia terapii adjuwantowej w przebiegu

leczenia RDŻ. W latach 2019-2020 pojawiły się dowody wskazujące na zasadność wdrożenia II oraz kolejnych linii z wykorzystaniem chemioterapii (FOLFOX), immunoterapii (*pembrolizumab*), czy terapii ukierunkowanych molekularnie (różne cele molekularne).

W 2022 r. opublikowano wyniki badania TOPAZ -1 dotyczące dołączenia *durwalumabu* do terapii GEM + CIS. Wśród opcji terapeutycznych stosowanych w terapii raka dróg żółciowych wymienia się i stosuje powszechnie następujące schematy chemioterapii:

- ***gemcytabina i cisplatyna***,
- *emcytabina i oksaliplatyna*
- schemat FOLFOX (*kwas folinowy, fluorouracyl i oksaliplatyna*),
- *gemcytabina i 5-fluorouracyl*,
- monoterapia *5-fluorouracylem, gemcytabiną lub cisplatyną*,
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Dodatkowo istnieją technologie lekowe o charakterze immunoterapii oraz terapii celowanych molekularnie (różne szczegółowe cele molekularne), które zgodnie z zaleceniami mogą być stosowane w kolejnych liniach leczenia RDŻ. Należą do nich substancje czynne wskazane w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Data rejestracji	Data wpływu wniosku o objęcie refundacją	Data objęcia refundacją
<i>durwalumab (w skojarzeniu)</i>	Imfinzi	Grudzień 2022 r.	Maj 2023 r.	?
<i>ivosidenib</i>	Tibsovo	Maj 2023 r.	Brak wniosku	Nie dotyczy
<i>pemigatinib</i>	Pemazyre	Marzec 2021 r.	Brak wniosku	Nie dotyczy
<i>infigratinib</i>	Febsekti	Wycofany wniosek o dopuszczenie	-	-
<i>futibatini</i>	Lytgobi	Lipiec 2023 r. (warunkowa rejestracja)	Brak wniosku	Nie dotyczy
<i>dabrafenib trametynib</i> +		Brak rejestracji EMA (FDA przyspieszona rejestracja 2022 r.)	-	-
<i>Pembrolizumab (w skojarzeniu; w monoterapii)</i>	Keytruda	Luty 2024 r. – pozytywna opinia CHMP; Maj 2022 r.	-	-
<i>trastuzumab + pertuzumab</i>	Różne nazwy handlowe + Perjeta	Brak rejestracji	-	-
<i>entrectynib</i>	Vitrakvi	Wrzesień 2019 r.	Maj 2021 r.	Marzec 2023 r.
<i>larotrektynib</i>	Rozlytrek	Lipiec 2020 r.	Luty 2023 r.	Listopad 2023 r.

Poniżej zamieszczono również zestawienie terapii zalecanych w terapii RDŻ - wraz z oceną wartości klinicznej, przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO). Jednocześnie należy zauważyć, iż poniższe dotyczy wyłącznie aspektu klinicznego rozważanych terapii, zgodnie z zakresem kompetencji ESMO.

✚	Tested Agent(s)	Combined Agent(s)	Control Arm	Therapeutic Indication	Tumour Type	Tumour Sub-type	Tumour Sub-group	Trial Name	Ref.	Score	Scorecard
<input type="checkbox"/>	Dab/Tram (dabrafenib and trametinib)	-	Single arm (Phase II)	For the treatment of adult and pediatric patients ≥ 6 years of age with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options ROAR	Gastrointestinal Cancers	Biliary tract cancer	BRAF V600E	ROAR		3	→
<input type="checkbox"/>	Durvalumab	Gemcitabine and cisplatin	Placebo + gemcitabine and cisplatin	In combination with gemcitabine and cisplatin is indicated for the first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC). TOPAZ-1	Gastrointestinal Cancers	Biliary tract cancer	-	TOPAZ-1		4	→
<input type="checkbox"/>	Pembrolizumab	Gemcitabine and cisplatin	Placebo + gemcitabine and cisplatin	EMA: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic biliary tract carcinoma in adults. FDA: Pembrolizumab to be used with gemcitabine and cisplatin for locally advanced unresectable or metastatic biliary tract cancer. KEYNOTE-966	Gastrointestinal Cancers	Biliary tract cancer	-	KEYNOTE-966		1	→
<input type="checkbox"/>	FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin)	-	Symptomatic care	Second-line treatment of advanced biliary tract cancer ABC-06	Gastrointestinal Cancers	Biliary tract cancer	-	ABC-06		1	→
<input type="checkbox"/>	Pembrolizumab	-	Single arm cohort study (Phase II)	Treatment of MSI-H or dMMR tumours in adults with unresectable or metastatic biliary cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy. KEYNOTE-158	Gastrointestinal Cancers	Biliary tract cancer	dMMR or MSI-H	KEYNOTE-158	 	3	→

Zgodnie z treścią ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), dalej jako ustawa o refundacji, procedura objęcia leku refundacją rozpoczyna się złożeniem wniosku do Ministra Zdrowia przez podmiot odpowiedzialny, jego przedstawiciela lub podmiot uprawniony do importu wraz z kompletną dokumentacją wymaganą przepisami prawa.

W przypadku wpłynięcia takiego wniosku jest on procedowany zgodnie z zapisami przedmiotowej ustawy, co dla leku zawierającego nową substancję czynną lub nowy zakres wskazań dla substancji objętej już refundacją oznacza wymóg przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej: AOTMiT/Agencja), stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Wydanie rekomendacji, stanowiącej efekt oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej leku, przez Prezesa AOTMiT dla nowego produktu leczniczego/nowego zakresu wskazań refundacyjnych umożliwia przekazanie projektu do Komisji Ekonomicznej celem przeprowadzenia negocjacji warunków cenowo-kosztowych objęcia refundacją.

Po otrzymaniu wymaganych dokumentów z Agencji, zgodnie z art. 12. ustawy o refundacji, uwzględniając m.in. stanowisko Komisji Ekonomicznej i rekomendację Prezesa Agencji, minister właściwy do spraw zdrowia wydaje decyzję administracyjną (pozytywną bądź negatywną) w przedmiocie objęcia refundacją dla wnioskowanego produktu leczniczego.

Durvalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Lek został dopuszczony do obrotu – w rozważanym wskazaniu, 16 grudnia 2022 r.

Zgodnie z dokumentem Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi (*durwalumab*) lek jest stosowany **w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną** w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).

W dniu 25 maja 2023 r. do Ministerstwa Zdrowia wpłynął wniosek podmiotu odpowiedzialnego Astra Zeneca AB o objęcie refundacją leku Imfinzi we wskazaniu zdefiniowanym treścią programu lekowego *Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)*. Zgodnie z procedurą opisaną w ustawie o *refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, wniosek został przekazany pod ocenę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji- celem przygotowania analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji.

16 października 2023 r. Rada Przejrzystości wydała stanowisko nr 119/2023¹, w treści którego uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi, durwalumabum, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości jako główne argumenty negatywnego stanowiska wskazała:

- *Nieefektywność kosztowa,*
- *Niewielka dodatkowa korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego,*
- *Ograniczenia analizy klinicznej związane z badaniem TOPAZ-1,*
- *Brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii w leczeniu pacjentów z rakiem brodawki Vatera.*

20 października 2023 r. Prezes Agencji wydał rekomendację nr 120/2023², w której **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi (*durwalumab*) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych” na zaproponowanych warunkach.

W rekomendacji wskazano:

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (D-GC) względem schematu gemcytabina + cisplatyna (PL-GC) w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Na podstawie wyników analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie TOPAZ-1 odnotowano, że w ww. populacji, stosowanie DGC w porównaniu z PL-GC wpływa nieznacznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (I-rzędowy punkt końcowy, 12,9 miesiąca vs 11,3 miesiąca; HR = ³ 76 [95% CI: 0,64; 0,95], p<0,005).

*Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym głównie **umiarkowaną korzyść kliniczną stosowania ocenianej technologii**, ale także oszacowane koszty leczenia, zasadne wydaje się zaproponowanie korzystniejszych warunków umowy podziału ryzyka, w tym uwzględnienie zabezpieczenia wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab).*

Dla przedmiotowego wniosku zakończono etap negocjacji cenowych z udziałem Komisji Ekonomicznej i formalnie możliwe jest zakończenie przedmiotowego postępowania wydaniem przez Ministra Zdrowia decyzji w sprawie objęcia refundacją (pozytywnej lub negatywnej). W przedmiotowej kwestii należy zauważyć, iż leczenie skojarzone *durwalumabem, cisplatyną i gemcytabiną* jest wielokrotnie droższe niż leczenie gemcytabiną i cisplatyną przy uzyskaniu różnicy efektu klinicznego w zakresie OS= 1,6 mies. oraz PFS= 1,5 mies. Wobec nie uzyskania w przebiegu procesu negocjacyjnego warunków cenowo-kosztowych, które stanowiłyby podstawę racjonalnego wydatkowania środków publicznych, Minister Zdrowia nie zdecydował o objęciu refundacją przedmiotowej terapii ze środków publicznych. Minister Zdrowia, rozumiejąc istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej związanej z populacją chorych na raka dróg

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/091/SRP/U_41_290_16102023_s_119_Imfizini_w%20ref.pdf

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/091/REK/2023%2010%2020%20BP%2

³ [Rekomendacja%20nr%20120_2023%20Imfinzi%20_publicacja%20BIP_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/091/REK/2023%2010%2020%20BP%20Rekomendacja%20nr%20120_2023%20Imfinzi%20_publicacja%20BIP_REOPTR.pdf)

żółciowych oraz obecność rozważanej terapii w zaleceniach klinicznych, nie może jednak traktować ww. kwestii jako jedynego i wystarczającego argumentu do podjęcia pozytywnego rozstrzygnięcia. Organ zobowiązany jest bowiem ocenić technologię wnioskowaną do objęcia refundacją również pod kątem jej efektywności kosztowej oraz wpływu takiej decyzji na budżet płatnika publicznego, które to kwestie nie są przedmiotem oceny i troski gremiów wydających rekomendacje kliniczne.

Należy jednak stanowczo podkreślić, że kwestie leczenia chorób onkologicznych są od wielu lat priorytetowym obszarem działań kolejnych Ministrów Zdrowia.

Minister Zdrowia chciałby nadmienić, iż wartość Oncoindex- opisujący stan refundacji w Polsce na kwiecień 2024 r., wynosi 48 pkt. i jest na najwyższym poziomie od początków istnienia tego projektu. W pierwszym wydaniu Oncoindex (marzec 2017 r.) wskaźnik ogólny dla Polski wynosił jedynie 27 pkt., a jeszcze rok temu – w styczniu 2023 r. – 31 pkt. Tak duży wzrost jest niewątpliwie związany z udostępnianiem w ostatnich latach coraz większej liczby nowych cząsteczkowskazań (w 2023 r. aż 75 nowych cząsteczko-wskazań dotyczyło właśnie obszaru onkologii).

Jednocześnie pragnę zwrócić uwagę na kwestię czasu procedowania wniosków przez Organ oraz wpływu czasu jaki mija od dopuszczenia leku do obrotu przez organ rejestrujący do momentu złożenia wniosku o objęcie refundacją, co jest istotne przy całościowej ocenie czasu udostępnienia danej technologii jako refundowanej ze środków publicznych. Zgodnie z komunikatem Ministerstwa Zdrowia z 15 maja 2024 r. w sprawie *czasu udostępniania pacjentom innowacyjnych technologii lekowych w Polsce⁴*: *w 2024 roku średni czas oczekiwania na nową technologię lekową od momentu jej rejestracji przez EMA do momentu objęcia refundacją wynosił ponad 3 lata, przy czym średni czas procedowania wniosku przez Ministerstwo Zdrowia skrócił się dwukrotnie w ciągu 4 lat – od 712 do 318 dni, zaś średni czas oczekiwania na złożenie wniosku refundacyjnego od momentu rejestracji przez EMA skrócił się w ciągu 4 lat zaledwie o 372 dni. Z zestawienia powyższych wartości wynika, iż ważącym czynnikiem wpływającym na czas udostępnienia nowej technologii lekowej było oczekiwanie na złożenie wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny. Obecnie jest on trzykrotnie dłuższy od czasu procedowania wniosku przez Ministerstwo Zdrowia i wynosi obecnie aż 977 dni.*

2/ Jaka jest roczna skala zachorowań na nowotwory dróg żółciowych?

Poniżej przekazuję dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory dróg żółciowych w latach 2016-2021:

Rok	Liczba zachorowań
2016	1712
2017	1803
2018	1784
2019	1740
2020	1549
2021	1714

Dane: Krajowy Rejestr Nowotworów.

Nowotwory dróg żółciowych definiowane są za pomocą poniższych kodów międzynarodowej klasyfikacji ICD-10:

Kod	Nazwa rozpoznania
-----	-------------------

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-czasu-udostepnianiapacjentom-innowacyjnych-technologii-lekowych-w-Polsce>

- C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych
- C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego
- C24 Nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg żółciowych
- C24.0 Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe
- C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera
- C24.8 Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych
- C24.9 Drogi żółciowe, nie określone

Przedstawiam również informacje opracowane w oparciu o analizy epidemiologiczne dotyczące nowotworów dróg żółciowych, na podstawie publikacji pn.: *Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020 – raport* (Narodowy Instytut Onkologii, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2023 r.):

- Raki dróg żółciowych są rzadkimi nowotworami złośliwymi układu pokarmowego o wysokiej śmiertelności, a rak pęcherzyka żółciowego jest najczęstszym rodzajem nowotworu w obrębie dróg żółciowych.
- Analizy epidemiologiczne nowotworów wywodzących się z dróg żółciowych są bardzo problematyczne, ze względu na trudności z poprawnym określeniem punktu wyjścia nowotworu. Pogłębione analizy, dotyczące zachorowań, są możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z populacyjnych, jakościowych rejestrów dedykowanych tej lokalizacji nowotworowej.
- W Polsce najwyższą częstość występowania raka w obrębie dróg żółciowych obserwuje się w przypadku lokalizacji w pęcherzyku żółciowym (42%), następnie w brodawce Vatera (16%), wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych (14%) i zewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych (9%). W 17% przypadków nie został określony precyzyjny punkt wyjścia nowotworu, natomiast u 2% pacjentów zmiana przekraczała jedno umiejscowienie w obrębie dróg żółciowych.
- W Polsce nowotwory dróg żółciowych stanowią około 1% zachorowań i 2,5% zgonów.
- Nowotwory pęcherzyka żółciowego w polskiej populacji występują 1,4 razy częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn, chociaż w przeszłości przewaga ta była większa.
- Zagrożenie nowotworami dróg żółciowych rośnie liniowo z wiekiem po 40. roku życia, natomiast 85% tych nowotworów występuje po 60. roku życia. Zarówno zachorowalność jak i umieralność u obu płci rosną wraz z wiekiem.
- Wskaźniki przeżyć polskich pacjentów są niższe niż obserwowane w innych krajach o wysokim HDI (Human Development Index).
- Zachorowalność i umieralność na raka dróg żółciowych w Polsce charakteryzuje się tendencją malejącą, jednakże ze względu na fakt, że około 90% zachorowań występuje po 60 roku życia i jednocześnie zwiększa się liczebność starszych grup wiekowych, można spodziewać się wzrostu liczby zachorowań.

Z wyrazami szacunku
z upoważnienia Ministra Zdrowia
Jerzy Szafranowicz
Podsekretarz Stanu
/dokument podpisany elektronicznie/