



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Pemazyre (pemigatynib)
we wskazaniu:
w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych
z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym
rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją
receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast
growth factor receptor 2, FGFR2), u których
wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej
wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 17/2022

Data ukończenia: 03.02.2022 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Ocena populacji docelowej	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	6
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	8
2 PRZEDMIOT ANALIZY	9
2.1 Informacje podstawowe	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania.....	10
2.2.2. Diagnostyka	10
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	16
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	22
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	23
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	23
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	24
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
3.6 Horizon scanning.....	25
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	26
4.1 Szacowanie wielkości populacji	26
4.1.1. Opis metodyki	26
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	27
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	27
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	28
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
5.2 Opis badań	28
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	31
5.4 Ocena jakości badań.....	33
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	33
5.4.2. Opis komparatora.....	33
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	34
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania	35

5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	35
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	35
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	35
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	36
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	36
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	39
6.3	Podsumowanie siły interwencji	42
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	44
7.1	Dane wejściowe do modelu	44
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	44
7.2.1.	Założenia	44
7.2.2.	Wyniki	44
7.2.3.	Podsumowanie	45
7.3	Model farmakoekonomiczny	45
7.3.1.	Założenia	45
7.3.2.	Dane wejściowe	46
7.3.3.	Wyniki	47
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	48
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	54
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	56
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	56
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	56
8.3	Niepewność dodatkowych danych	56
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	56
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	56
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	56
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	57
9.1	Populacja docelowa	57
9.2	Wskaźniki oceny efektywności.....	57
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	57
10	PIŚMIENNICTWO	58
11	ZAŁĄCZNIKI	60
11.1	EPAR Pemazyre – wybrane fragmenty.....	60
11.2	Strategie wyszukiwania publikacji	61
11.3	Diagram selekcji badań	63
11.4	Strategia wyszukiwania analiz HTA	63

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza alkaliczna
ASC	aktywna kontrola objawów (ang. <i>active symptom control</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
FGFR	receptor czynnika wzrostu fibroblastów
FOLFIRI	schemat chemioterapeutyczny złożony z folinianu wapnia, fluorouracylu i irynotekanu
FOLFOX	schemat chemioterapeutyczny złożony z kwasu folinowego, fluorouracylu i oksaliplatyny
FU	fluorouracyl
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>global burden of disease</i>)
GCB	gemcytabina
GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NHS	The National Health Service
OCT	optyczna tomografia koherentna (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
PA	Prezes Agencji
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>)
QALYs	lata życia skorygowane i jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)

RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDŹ	rak dróg żółciowych
RP	Rada Przejrzystości
RWE	ang. <i>real world evidence</i>
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
WAC	hurtowa cena nabycia (ang. <i>wholesale acquisition cost</i>)
wRDŹ	rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych
zRDŹ	rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Pemazyre (tabletki; 4,5/9/13,5 mg, 14 lub 28 tabletek), którego substancją czynną jest pemigatynib, zarejestrowany został w następującym wskazaniu:

- w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadaniem możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne. Wydzieloną we wskazaniu leku Pemazyre populację pacjentów z rearanżacją lub fuzją *FGFR2* cechuje prawdopodobnie lepsze rokowanie, w porównaniu z ogólną populacją chorych na RDŻ.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*, DALY), liczba bezwzględna (95%CI):
 - Ogółem: 44 770,7 (36 252,4–54 226,2);
 - Kobiety: 29 631,0 (22 530,7–39 297,9);
 - Mężczyźni: 15 139,7 (10 925,4–19 081,5).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), liczba bezwzględna (95%CI):
 - Ogółem: 44 279,5 (35 807,2–53 509,0);
 - Kobiety: 29 302,4 (22 108,5–38 880,3);
 - Mężczyźni: 14 977,1 (10 834,3–18 949,7).

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową oszacowano na podstawie danych dotyczących zachorowalności na raka wątroby i wewnątrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) pochodzących z KRN i bazy Globocan.

Liczbę nowych przypadków raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2* szacuje się na 15–50 osób rocznie. Leczenie stosowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Na podstawie wartości oczekiwanej PFS oszacowanej na 10,1 miesiąca, zakłada się brak znaczącej kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Liczbę osób leczonych w pierwszym roku szacuje się na 15 (10–25). Od drugiego roku przewiduje się okres stabilny, w którym leczonych jest około 30 (20–50) osób rocznie.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne FIGHT-202 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (7/8 pkt.), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Pemazyre jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora i prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji *FGFR2* na rokowanie pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

1.5 Ocena siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania FIGHT-202 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 100% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszało 91,8% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 44,5% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 42,5% badanej populacji bezpieczeństwa. U 13 uczestników (8,9%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie pemigatynibem. Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu FIGHT-202 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Jedyni pacjenci w badaniu, którzy wykazali odpowiedź na leczenie, należeli do kohorty A (ORR=37%). Wynika to z mechanizmu działania pemigatynibu. Oceniana technologia jest terapią celowaną, ukierunkowaną na guzy z rearanżacją lub fuzją *FGFR2*, która zwiększa ich wrażliwość na leczenie. Obecność rearanżacji lub fuzji *FGFR2* stanowiła kryterium przydziału do kohorty A.

Przy interpretacji wyników dla punktów końcowych opartych na pomiarze czasu do wystąpienia określonego zdarzenia (w kohorcie A: mediana OS=17,48 miesiąca, mediana DoR=8,08 miesiąca, mediana PFS=7,03 miesiąca) należy mieć na uwadze, że brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku z uwagi na prawdopodobnie korzystne rokowanie u pacjentów z rearanżacją lub fuzją *FGFR2*, co może stanowić czynnik zakłócający w badaniu. Niepewność w zakresie wpływu rearanżacji lub fuzji *FGFR2* na wielkość efektu zdrowotnego powoduje, że porównanie go z oszacowanymi korzyściami klinicznymi z badań dotyczących terapii niecelowanych w populacji o nieznanym statusie rearanżacji lub fuzji *FGFR2*, jest obciążone znaczną niepewnością.

Również oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do przedmiotowej populacji.

1.6 Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Pemazyre.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii pemigatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,85 (ok. 10 mies.).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio pemigatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczenia dostępnymi terapiami, w tym ASC/BSC, a nawet placebo również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

[redacted] (NICE: ICER w wysokości ok. 275 tys.–285 tys. PLN/QALY, przy proggu opłacalności ok. 270 tys. PLN; CADTH: ICER w wysokości ok. 810 tys.–840 tys. PLN/QALY, przy proggu: ok. 161 tys. PLN).

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Niemczech i Wielkiej Brytanii pemigatynib uzyskał pozytywne oceny, we Francji może być refundowany pod warunkiem zawężenia populacji docelowej do pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii FOLFOX, w Kanadzie wstępna rekomendacja jest negatywna, w Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE, natomiast w Szkocji postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.
- Brak dostępnego protokołu badania.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich. Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 61% i 39%).

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Pemazyre, tabletki 4,5 mg, 14 lub 28 tabletek Pemazyre, tabletki 9 mg, 14 lub 28 tabletek Pemazyre, tabletki 13,5 mg, 14 lub 28 tabletek Kody EAN – nie odnaleziono
Substancja czynna	pemigatyn b
Oceniane wskazanie	Monoterapia w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Kod ICD-10: C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C24.0 Nowotwór przewodu pęcherzykowego (żółciowego), C24.8 Nowotwór przewodu żółciowego i wewnątrzwątrobowego, C24.9 Nowotwór dróg żółciowych ICD-11: 2C12.0Y & XH7M15 – Inne określone złośliwe nowotwory wątroby/ Rak dróg żółciowych (<i>Other specified malignant neoplasm of liver/ cholangiocarcinoma</i>)
Kryteria diagnostyczne	Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Pemazyre należy stwierdzić dodatni status fuzji FGFR2 przy użyciu odpowiedniego badania diagnostycznego.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 13,5 mg pemigatynibu przyjmowana raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku. Leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Pemigatyn b jest inhibitorem kinazy FGFR1, 2 i 3, który powoduje inhibicję fosforylacji FGFR i aktywności szlaku sygnałowego oraz zmniejsza żywotność komórek, w których występują zmiany genetyczne w obrębie FGFR, w tym mutacje punktowe, amplifikacje oraz fuzje i rearanżacje.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX20
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 24.08.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (C(2018)5736 (final)); EU/3/18/2066
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania: <ul style="list-style-type: none">• Złożenie końcowych wyników badania FIGHT-202 (INCB 54828-202), badania fazy II – grudzień 2021 r.• Złożenie końcowych wyników badania FIGHT-302 (INCB 54828-302), badania fazy III – grudzień 2026 r.
Data dopuszczenia do obrotu	26.03.2021 r.; Pemazyre, tabletki 4,5 mg: 14 tabletek – EU/1/21/1535/001, 28 tabletek – EU/1/21/1535/002 Pemazyre, tabletki 9 mg: 14 tabletek – EU/1/21/1535/003, 28 tabletek – EU/1/21/1535/004 Pemazyre, tabletki 13,5 mg: 14 tabletek – EU/1/21/1535/005, 28 tabletek – EU/1/21/1535/006
Podmiot odpowiedzialny	Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.12.2021].

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Pemazyre są nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna (E-460), skrobi glikolan sodowy (typu A), magnezu stearynian (E-572), a także jednoczesne stosowanie ziela dziurawca zwyczajnego.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL oraz publikacji dotyczącej badania rejestracyjnego (nie odnaleziono opublikowanego protokołu badania klinicznego), diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia pemigatynibem powinna obejmować:

- potwierdzenie dodatniego statusu fuzji FGFR 2 w próbce tkanki guza – np. przy użyciu technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS);
- badanie okulistyczne, w tym optyczną tomografię koherentną (ang. *optical coherence tomography*, OCT).
- wykluczenie ciąży – test ciążowy.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz EPAR Pemazyre w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia fosforanów;
- oznaczenie stężenia potasu;
- oznaczenie stężenia wapnia;
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej;
- EKG.

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, monitorowanie podczas leczenia pemigatynibem powinno obejmować:

- obserwację kontrolną pod kątem deregulacji mineralizacji kości w przypadku pacjentów z hiperfosfatemią albo hipofosfatemią;
- badanie okulistyczne, w tym optyczną tomografię koherentną (ang. *optical coherence tomography*, OCT), co dwa miesiące przez pierwszych sześć miesięcy leczenia, a następnie co trzy miesiące, oraz w trybie pilnym w przypadku wystąpienia objawów związanych ze wzrokiem w dowolnym momencie;
- oznaczenie alternatywnych markerów czynności nerek w przypadku obserwacji utrzymującego się podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz EPAR Pemazyre w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;

- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia fosforanów;
- oznaczenie stężenia potasu;
- oznaczenie stężenia wapnia;
- badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej;
- EKG.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Pemazyre stosowany jest we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, klasyfikowanym jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (C23, C24-C24.9). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 5,5/100 tys. ludności (95% CI: 4,4; 6,7) nowych przypadków, chorobowość związana z Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (C23, C24-C24.9) wynosiła odpowiednio 5,4 na 100 tys. ludności (95% CI: 4,3; 6,6) u obu płci.

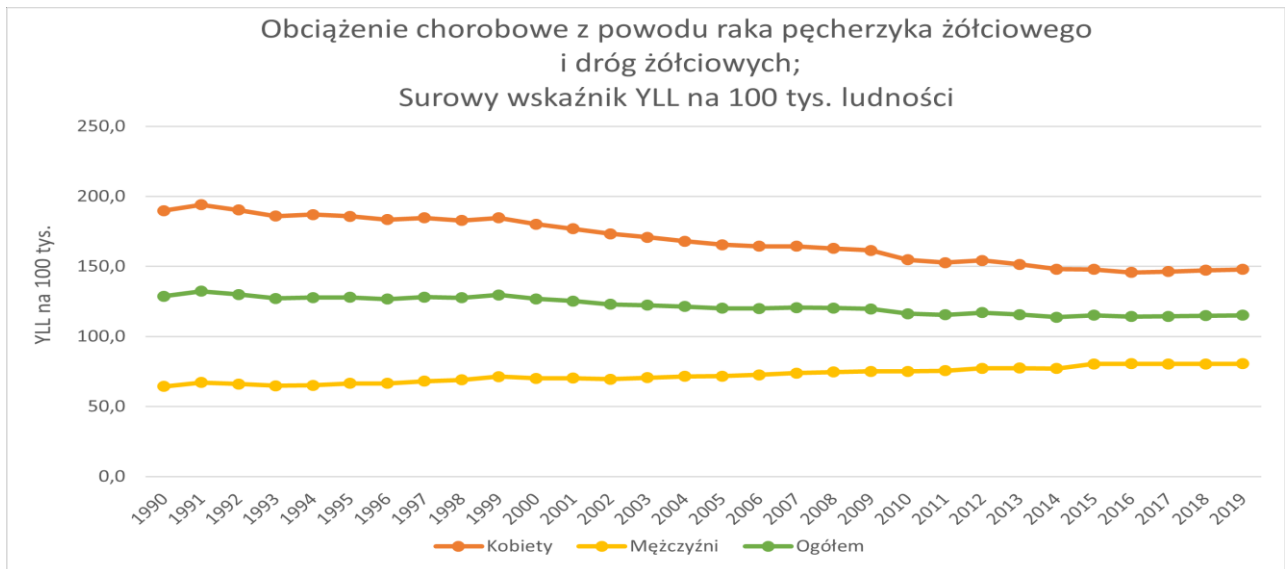
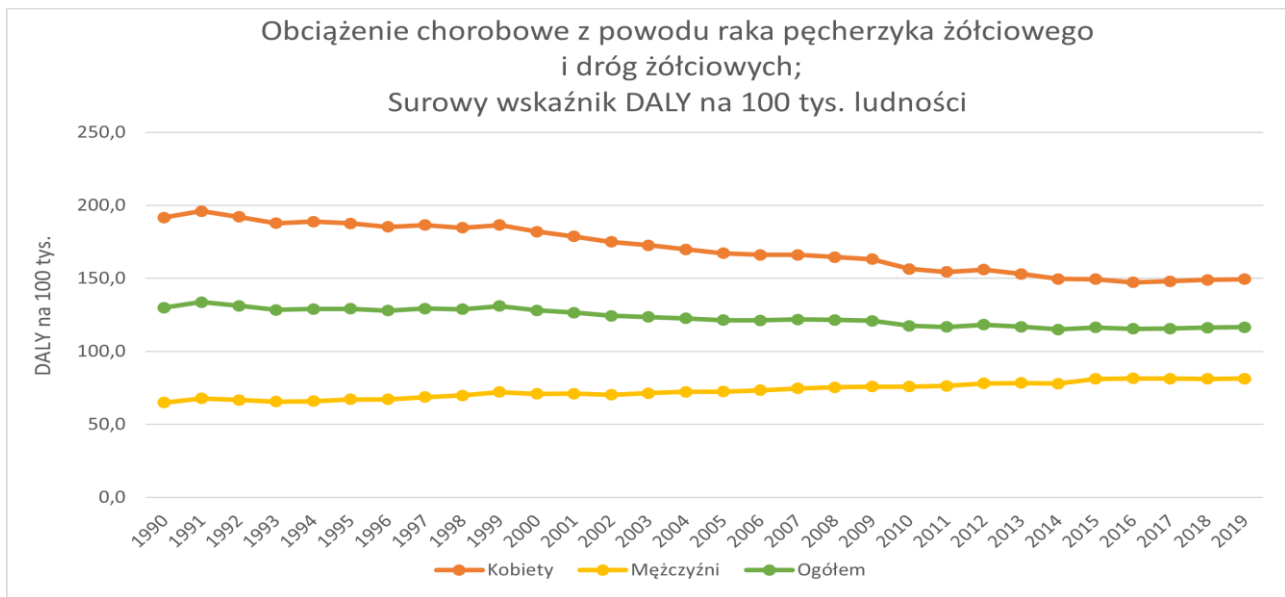
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*, DALY), liczba bezwzględna (95%CI):
 - Ogółem: 44 770,7 (36 252,4–54 226,2);
 - Kobiety: 29 631,0 (22 530,7–39 297,9);
 - Mężczyźni: 15 139,7 (10 925,4–19 081,5).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), liczba bezwzględna (95%CI):
 - Ogółem: 44 279,5 (35 807,2–53 509,0);
 - Kobiety: 29 302,4 (22 108,5–38 880,3);
 - Mężczyźni: 14 977,1 (10 834,3–18 949,7).

Wykres trendu dla DALY i YLL przedstawiono na Wykres 1, a bezwzględne wartości DALY i YLL szacowane dla roku 2019 dla osób z rakiem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych przedstawia Tabela 3.



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. [dostęp: 24–27.01.2022].

Wykres 1. DALYs oraz YLLs z powodu raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych w Polsce w latach 1990–2019

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zostały oszacowane w zależności od faz choroby, a ich średnie wartości dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych [n (przedział 95% CI)]

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	29 302,36 (22 108,46 - 38 880,28)	14 977,15 (10 834,35 - 18 949,67)	44 279,51 (35 807,21 - 53 508,98)
DALY	29 631,00 (22 530,73 - 39 297,93)	15 139,73 (10 925,45 - 19 081,53)	44 770,73 (36 252,44 - 54 226,24)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022].

Podsumowanie:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest rak dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2. GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych – dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C22 – Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; C24 – Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych;

ICD-11: 2C12.0Y & XH7M15 – Inne określone złośliwe nowotwory wątroby/ Rak dróg żółciowych (ang. *other specified malignant neoplasm of liver/cholangiocarcinoma*);

ORPHA: 70567.

Rak dróg żółciowych – najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych¹.

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 RDŻ².

Identyfikowane w RDŻ modyfikacje DNA dotyczące genów receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR) polegają na translokacjach, fuzjach lub rearanżacjach i występują głównie w wRDŻ³.

Etiologia⁴

Główne czynniki ryzyka w Europie i Stanach Zjednoczonych obejmują: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wielotorbielowatość wątroby (np. torbiele dróg żółciowych), kamicę wewnątrzwątrobową (kamicę wątroby, nawracające ropne zapalenie dróg żółciowych), przewlekłe choroby wątroby (marskość i infekcje wirusowe). W krajach Południowo-wschodniej Azji istotną rolę odgrywają infekcje pasożytnicze wątroby, m.in. fascjoloza. Co najmniej cztery choroby genetyczne wydają się zwiększać ryzyko RDŻ: zespół Lyncha, zespół predyspozycji do nowotworów związany z BAP1, mukowiscydoza oraz brodawczakowatość dróg żółciowych.

¹ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp: 03.12.2021].

² EPAR Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].

³ Javle M. et al., *Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management*, *Cancer*, 2016, 122(24):3838-3847.

⁴ EPAR Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].

Pomimo coraz lepszego rozumienia etiologii RDŹ, w krajach zachodnich około 50% przypadków diagnozowanych jest bez możliwości do wskazania czynnika ryzyka. Można sądzić, że za obserwowany w ostatnim czasie wzrost zachorowań na RDŹ odpowiada inny, niezidentyfikowany dotychczas czynnik ryzyka.

Obrazowanie

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2015:

USG w raku dróg żółciowych pozwala na wykrywanie i wstępną ocenę cholestazy. Metodami z wyboru w ocenie stopnia zaawansowania i kryteriów resekcyjności są KT i MR. Badanie KT z użyciem pełnego protokołu wielofazowego pozwala na dokładną (>90%) ocenę zasięgu radialnego zmiany. Badanie MR (pełny protokół dynamiczny z podaniem kontrastu oraz sekwencje MRCP) przewyższa dokładnością KT i w wielu ośrodkach stosuje się je jako metodę z wyboru w ocenie zarówno zasięgu radialnego zmiany, jak i szerzenia się jej wzdłuż ściany przewodów żółciowych — wybór metody obrazowania do oceny resekcyjności zmiany zależy jednak od indywidualnych doświadczeń ośrodka diagnostycznego. Badania KT i MR są mało dokładnymi metodami w ocenie zajęcia węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych (ich dokładność wynosi <60%). Połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z KT (PET-KT) stwarza możliwości ulepszenia oceny tych cech.

Najlepszą procedurą obrazowania raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest cholangiografia metodą MR, która przewyższa endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Choroba ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia⁵. Objawy obejmują między innymi żółtaczkę cholestatyczną i świąd skóry, których pojawienie się świadczy zwykle o zaawansowanym, nieresekcyjnym raku. Inne objawy to: dyskomfort i ból brzucha, utrata masy ciała, powiększenie wątroby, gorączka, wyczuwalny przez powłoki guz w prawym podżebrzu oraz powiększony, twardy, niebolesny pęcherzyk żółciowy⁶. Śmierć następuje w wyniku sepsy, kacheksji nowotworowej, niedożywienia lub niewydolności wątroby⁷.

Z uwagi na diagnozowanie w późnym stadium, agresywny przebieg oraz brak efektywnych metod leczenia, ogólne rokowanie dla chorych z RDŹ jest złe. Według American Joint Committee on Cancer, wskaźnik pięcioletniego przeżycia wynosi 50% dla stadium I, 30% dla stadium II, 10% dla stadium III i 0% dla stadium IV. Polskie źródła podają, że u większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do resekcji, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5–10% (20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo)⁸.

Lokalizacja nowotworu (wRDŹ/zRDŹ) nie wpływa na wybór leczenia (w obu przypadkach systemowym leczeniem pierwszej linii jest chemioterapia oparta na gemcytabinie). Różnić może się przebieg kliniczny – postać wnękowa zRDŹ wiąże się z wydłużonym przeżyciem, nawet w chorobie lokalnie zaawansowanej po przeszczepie wątroby, podczas gdy ta sama metoda leczenia w wRDŹ daje niewystarczające rezultaty⁹.

Znaczenie fuzji lub rearanżacji *FGFR* dla przebiegu i rokowania RDŹ nie jest w pełni znane. Badania retrospektywne sugerują, że odmiany *FGFR* (szczególnie wynikające z fuzji lub rearanżacji genu *FGFR2*), w porównaniu z populacją ogólną pacjentów z RDŹ, występują częściej u młodszych kobiet i wydają się związane z lepszą prognozą. Prawdopodobny wpływ fuzji lub rearanżacji *FGFR2* na poprawę rokowania był jedną z przyczyn odmownej odpowiedzi CHMP na wniosek producenta Pemazyre o przyspieszoną ocenę. Ponadto, eksperci zaangażowani w ocenę pemigatynibu stwierdzili, że istnieje kilka badań raportujących taki związek, brakuje jednak danych prospektywnych, a wnioski wyciągane są na podstawie małych, retrospektywnych serii przypadków, dlatego dowody na tę zależność nie są silne. Jeden z ekspertów zauważył, że poprawa rokowania przez rearanżacje lub fuzję *FGFR2* widoczna jest w badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii, ponieważ nawet pacjenci z fuzjami lub rearanżacjami *FGFR2* bez odpowiedzi na leczenie mieli znacznie lepsze OS w porównaniu z pacjentami bez genów fuzyjnych *FGFR2*. Większość ekspertów była zdania, że żaden korzystny czynnik prognostyczny nie jest w stanie wyjaśnić obserwowanej w badaniu aktywności przeciwnowotworowej. Jeden z ekspertów twierdził, że bez badania randomizowanego nie można rozróżnić efektów związanych z leczeniem od efektów wynikających z obecności korzystnego czynnika prognostycznego w postaci rearanżacji lub fuzji *FGFR2*¹⁰.

⁵ Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567 [dostęp: 07.12.2021].

⁶ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp: 13.12.2021].

⁷ Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567 [dostęp: 07.12.2021].

⁸ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp: 07.12.2021].

⁹ Churi CR. et al., *Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications*, PLoS One, 2014, 9(12):e115383.

¹⁰ EPAR Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].

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)¹¹. Choroba występuje częściej u mężczyzn (1,3:1)¹². Zaburzenia genetyczne dotyczące FGFR występują w około 10–16% wRDŻ. Częstość występowania odmian *FGFR2* wśród pacjentów z RDŻ wynosi 9–14,3%, ze średnią ważoną 11,2%¹³.

Aktualne postępowanie medyczne¹⁴

Leczenie z intencją wyleczenia:

- rak wewnętrznych dróg żółciowych (wRDŻ):
 - hemihepatektomia;
- rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (zRDŻ):
 - zakres resekcji zależy od położenia guza względem wnęki wątroby i głowy trzustki (resekcja odcinkowa dróg żółciowych, ew. poszerzona o odpowiednie segmenty wątroby, hemihepatektomia, a w przypadku dystalnego położenia zmiany – pankreatoduodenektomia);
 - po doszczętej resekcji raka dróg żółciowych o lokalizacji wewnątrzwątrobowej: leczenie uzupełniające (kapecytabina) przez 6 miesięcy;
- w przypadku wewnątrzwątrobowej i wnetkowej lokalizacji raka należy rozważyć przeszczepienie wątroby (głównie przy współistnieniu marskości i średnicy guza ≤2 cm).

Leczenie paliatywne:

- jeśli resekcja niemożliwa – paliatywne leczenie systemowe (m.in. pod warunkiem odpowiedniej sprawności chorego, z uwzględnieniem profilowania molekularnego nowotworu):
 - najczęściej w pierwszej linii – gemcytabina z cisplatyną;
 - w drugiej linii – schemat FOLFOX (oksalipatyna, leukoworyna, fluorouracyl);
- zależnie od stanu klinicznego wykorzystuje się radioembolizację, stereotaktyczne napromienianie lub napromienianie z pól zewnętrznych, ablację guza (np. mikrofalową) oraz leczenie ukierunkowane molekularnie. W celu zmniejszenia objawów cholestazy drenaż dróg żółciowych metodą endoskopową, z wszczepieniem stentu, rzadziej drenaż przezskórny lub operacyjny.

Leczeniem z wyboru jest resekcja chirurgiczna, jednak choroba u większości pacjentów (>65%) w momencie diagnozy okazuje się nieoperacyjna, a wśród chorych leczonych chirurgicznie obserwuje się wysoki odsetek nawrotów¹⁵.

Dla większości pacjentów chemioterapia paliatywna jest jedyną opcją terapeutyczną. Standardem opieki w pierwszej linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnym i przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest gemcytabina i cisplatyna. Nie ustalono leczenia ogólnoustrojowego po progresji raka dróg żółciowych w trakcie terapii pierwszego rzutu. Zgodnie z danymi klinicznymi zebranych w bazie Hannover Medical School (Niemcy), u pacjentów stosowano różne schematy chemioterapii w drugiej i trzeciej linii leczenia (np. FOLFOX i FOLFIRI). Rutynowe stosowanie terapii lokoregionalnych (m.in. chemoembolizacji przez tętniczej, wlewów do tętnicy wątrobowej, ablacji przezskórnej, radioterapii wiązką zewnętrzną i radioembolizacji) nie jest zalecane ze względu na brak danych prospektywnych¹⁶.

Podsumowanie:

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne. Wydzieloną we wskazaniu leku Pemazyre populację pacjentów z rearanżacjami lub fuzjami *FGFR2* cechuje prawdopodobnie lepsze rokowanie, w porównaniu z ogólną populacją chorych na RDŻ.

¹¹ EPAR Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].

¹² https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567 [dostęp: 07.12.2020].

¹³ EPAR Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].

¹⁴ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp: 03.12.2021].

¹⁵ EPAR Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].

¹⁶ EPAR Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat.	4.1. Wskazanie: W leczeniu osób dorosłych.
Histologicznie i cytologicznie potwierdzony zaawansowany/przerzutowy lub nieresekcyjny rak dróg żółciowych. Podział na trzy kohorty: A (pacjenci z translokacjami <i>FGFR2</i> i udokumentowanym w raporcie z centralnego laboratorium drugim genem tworzącym gen fuzyjny), B (pacjenci z innymi modyfikacjami <i>FGF/FGFR</i>), C (pacjenci bez modyfikacji <i>FGF/FGFR</i> – tylko w USA).	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: „Leczenie powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych.” 4.1. Wskazanie: W leczeniu raka dróg żółciowych z fuzją a bo rearanżacją <i>FGFR2</i> . 4.2. Dawkowanie i sposób podawania: „Dodatni status fuzji <i>FGFR2</i> należy stwierdzić przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego.”
Choroba możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1.	4.1. Wskazanie: W leczeniu miejscowo zaawansowanego a bo przerzutowego raka dróg żółciowych. 4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby.
Udokumentowany status genetyczny w odniesieniu do modyfikacji <i>FGF/FGFR</i> .	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Dodatni status fuzji <i>FGFR2</i> należy stwierdzić przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego.
Udokumentowana progresja choroby po przynajmniej jednej linii leczenia systemowego.	4.1. Wskazanie: W leczenie osób, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.
Posiadanie archiwalnej próbki guza lub zgoda na biopsję przed leczeniem.	Brak odniesienia w ChPL.
Spodziewana długość życia ≥ 12 tygodni.	Brak odniesienia w ChPL.
Ocena ECOG 0–2.	Brak odniesienia w ChPL.
Zgoda na unikanie ciąży/ojcostwa.	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia pemigatynibem i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Pacjentów płci męskiej, których partnerkami są kobiety zdolne do posiadania potomstwa, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia pemigatynibem i przez przynajmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, żeby wykluczyć ciążę.” 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację: „Kobiety w wieku rozrodczym stosujące pemigatynib należy poinformować, że nie wolno im zająć w ciążę, a mężczyźni stosujących pemigatynib należy poinformować o tym, że nie wolno im spłodzić dziecka w trakcie leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerkami są kobiety zdolne do posiadania potomstwa, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania pemigatynibu i przez tydzień po zakończeniu leczenia. Wpływ pemigatynibu na metabolizm i skuteczność produktów antykoncepcyjnych nie został zbadany, dlatego też należy stosować metody barierowe jako dodatkową metodę antykoncepcji, aby zapobiegać ciąży.”
Kryteria wykluczenia/ monitorowanie leczenia	
Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów <i>FGFR</i> .	Brak odniesienia w ChPL.
Nieleczone przerzuty do mózgu/ OUN lub przerzuty do mózgu/ośrodkowego układu nerwowego, które uległy progresji (np. udowodnione nowe lub powiększające się przerzuty do mózgu lub nowe objawy neurologiczne, które można przypisać przerzutom) Pacjenci z uprzednio leczonymi i stabilnymi przerzutami do mózgu/OUN, którzy odstawili kortykosteroidy co najmniej 4 tygodnie wcześniej, mogą być włączeni do badania.	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „[...] nie oceniono skuteczności w tej populacji i nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania; oczekuje się jednak, że przenikanie pemigatynibu przez barierę krew-mózg jest niskie.”
Całkowita bilirubina $\geq 1,5 \times$ GGN ($\geq 2,5 \times$ GGN w przypadku zespołu Gilberta lub choroby obejmującej wątrobę).	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z łagodnymi a bo umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności opisano schemat modyfikacji dawkowania.

Badanie rejestracyjne	ChPL
AST i ALT >2,5 x GGN (>5 x GGN w przypadku przerzutów do wątroby).	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z łagodnymi a bo umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności opisano modyfikację dawkowania.
Klirens kreatyniny ≤30 mL/min obliczony metodą Cockcroft-Gault.	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek albo schyłkową niewydolnością nerek (end stage renal disease, ESRD), którzy poddawani są hemodializom. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek opisano modyfikację dawkowania. 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Wskazuje się, że pemigatynib może powodować podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy bez wpływu na przesączenie kłębuszkowe i w związku z tym należy rozważyć oznaczenie alternatywnych markerów czynności nerek w przypadku obserwacji utrzymującego się podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy.
Stężeniu fosforanów w osoczu >GGN	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: „W przypadku wszystkich pacjentów należy rozpocząć dietę niskofosforanową, jeżeli stężenie fosforanów w surowicy wyniesie >5,5 mg/dl oraz rozważyć zastosowanie leku obniżającego stężenie fosforanów, gdy ich stężenie wyniesie >7 mg/dl. Należy tak dostosować dawkę leku obniżającego stężenie fosforanów aż stężenie fosforanów w surowicy powróci do <7 mg/dl. Przedstawiono tabelę z opisem modyfikacji dawki w przypadku hiperfosfatemii.” 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku hiperfosfatemii obejmują ograniczanie fosforanów w diecie, przyjmowanie leków obniżających stężenie fosforanów i modyfikację dawki w razie potrzeb. Leki obniżające stężenie fosforanów przyjmowało 28,5% pacjentów w trakcie leczenia pemigatynibem. W przypadku pacjentów z hiperfosfatemią a bo hipofosfatemią zaleca się dodatkowe ścisłe monitorowanie i obserwację kontrolną pod kątem deregulacji mineralizacji kości.”
Stężenie wapnia w osoczu poza normą (lub skorygowane stężenie wapnia poza normą – w przypadku hipoalbuminemii).	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko hipokalcemii spowodowane przedłużoną hiperfosfatemią. 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „W przypadku pacjentów z hiperfosfatemią a bo hipofosfatemią zaleca się dodatkowe ścisłe monitorowanie i obserwację kontrolną pod kątem deregulacji mineralizacji kości.”
Poziom potasu < normy (możliwa suplementacja w trakcie screeningu w celu wyrównania).	Brak bezpośredniego zalecenia oznaczania potasu w ChPL. 4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca spowodowane przedłużoną hiperfosfatemią. Wśród działań niepożądanych – hiponatremia (bardzo często), biegunka (bardzo często).
Występujące w przeszłości nieprawidłowości w EKG, istotne klinicznie w opinii badacza.	W ChPL brak bezpośredniego zalecenia wykonywania EKG w ramach kwalifikacji do leczenia lub jego monitorowania. Występowanie nieprawidłowości w EKG nie jest wymieniane jako przeciwwskazanie do stosowania ocenianego leku. 4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca spowodowane przedłużoną hiperfosfatemią.
Odcinek QTcF >450 ms.	W ChPL brak bezpośredniego zalecenia wykonywania EKG w ramach kwalifikacji do leczenia lub jego monitorowania. Występowanie nieprawidłowości w EKG nie jest wymieniane jako przeciwwskazanie do stosowania ocenianego leku. 4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca spowodowane przedłużoną hiperfosfatemią.
Występujące w przeszłości istotne kliniczne lub niekontrolowane choroby sercowe, z włączeniem niestabilnej dławicy, ostrego zawału mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolności serca klasy III lub IV NYHA lub wymagająca leczenia arytmia. Pacjenci z rozrusznikiem serca i dobrze kontrolowanym przez co najmniej miesiąc przed podaniem pierwszej dawki rytmem mogą być włączeni do badania.	Brak odniesienia w ChPL. Wymienione choroby nie są traktowane jako przeciwwskazanie do stosowania ocenianego leku. 4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca spowodowane przedłużoną hiperfosfatemią.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Występowanie w przeszłości lub obecne ektopowej mineralizacji/ zwapnienia w m.in. tkankach miękkich, nerkach, jelitach, mięśniu sercowym lub płucach. Nie dotyczy zwapnienia węzłów chłonnych i bezobjawowego zwapnienia tętnic, chrząstek lub ścięgien.	Brak bezpośredniego odniesienia w ChPL. Wymienione zaburzenia nie są traktowane jako przeciwwskazanie do stosowania ocenianego leku. 4.2. Dawkowanie i sposób podawania - zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko mineralizacji tkanek związane z przedłużoną hiperfosfatemią.
Objawy klinicznie istotnych zaburzeń dotyczących rogówki lub siatkówki potwierdzone badaniem okulistycznym.	Zaburzenia dotyczące rogówki lub siatkówki nie są ujęte w przeciwwskazaniach do stosowania ocenianego leku. 4.2. Dawkowanie i sposób podawania: szczegółowo przedstawiono modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia surowiczego odwarstwienia siatkówki. 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Należy przeprowadzać badanie okulistyczne, w tym optyczną tomografię koherentną (optical coherence tomography, OCT), przed rozpoczęciem leczenia i co dwa miesiące przez pierwszych sześć miesięcy leczenia, a następnie co trzy miesiące, oraz w trybie pilnym w przypadku wystąpienia objawów związanych ze wzrokiem w dowolnym momencie. W przypadku działań związanych z surowiczym odwarstwieniem siatkówki należy postępować według wytycznych dotyczących modyfikacji dawki. W trakcie trwania badania klinicznego nie prowadzono żadnego rutynowego monitorowania, w tym OCT, w celu wykrycia bezobjawowego surowiczego odwarstwienia siatkówki; częstość występowania bezobjawowego surowiczego odwarstwienia siatkówki w przypadku stosowania pemigatynibu nie jest więc znana. Należy dokładnie rozważyć kwestię w przypadku pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami oka takimi jak zaburzenia siatkówki, w tym w szczególności centralna retinopatia surowicza, zwyrodnienie plamki żółtej i pozostałej części siatkówki, retinopatia cukrzycowa i wcześniejsze odwarstwienie siatkówki. Pemigatynib może powodować zespół suchego oka. Pacjenci powinni stosować środki łagodzące podawane do oka w celu zapobiegania wystąpieniu albo leczenia zespołu suchego oka w razie potrzeby.”
Stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 na 14 dni lub 5 biologicznych okresów półtrwania przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku. Zezwala się na miejscowe stosowanie ketokonazolu.	4.2. Dawkowanie i sposób podawania: Opisano sposób modyfikacji dawki w przypadku konieczności jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4. 4.3. Przeciwwskazania: „Jednoczesne stosowanie ziała dziurawca zwyczajnego.” 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Jednoczesne stosowanie pemigatynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pemigatynibu z silnymi albo umiarkowanymi induktorami CYP3A4”.
Występowanie w przeszłości niedoborów witaminy D wymagających stosowania suprafizjologicznych dawek w celu ich uzupełnienia. Dopuszcza się o badania pacjentów stosujących suplementację witaminy D.	W ChPL brak bezpośredniego zalecenia oznaczania stężenia witaminy D lub jej pochodnych. Występujące obecnie lub w przeszłości niedobory nie są wymieniane jako przeciwwskazanie do stosowania ocenianego leku. 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: W przypadku pacjentów z hiperfosfatemią a bo hipofosfatemią zaleca się dodatkowe ściśle monitorowanie i obserwację kontrolną pod kątem deregulacji mineralizacji kości

Źródło: Opracowanie własne.

Podsumowanie:

Wskazanie rejestracyjne jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do badania rejestracyjnego w zakresie charakterystyki molekularnej guza i zaawansowania choroby/ obecności przerzutów, nie uwzględnia jednak oceny ECOG 0–2 i spodziewanej długości życia ≥ 12 tygodni – ogólny stan pacjentów w badaniu klinicznym był prawdopodobnie lepszy niż w populacji ogólnej chorych na RDŻ. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się także do niektórych kryteriów wykluczenia zastosowanych w badaniu FIGHT-202. W stosunku do pacjentów z przerzutami do OUN producent przyznaje, że z uwagi na brak badań w tej populacji nie jest w stanie określić skuteczności leku i podać zaleceń dotyczących jego dawkowania. Wykluczeniu podlegali też pacjenci m.in. z występującymi w przeszłości istotnymi klinicznie/ niekontrolowanymi chorobami sercowymi lub nieprawidłowościami w EKG, ektopową mineralizacją/ zwapnieniem w m.in. tkankach miękkich, nerkach, jelitach, mięśniu sercowym lub płucach, niedoborami witaminy D wymagającymi stosowania suprafizjologicznych dawek w celu ich uzupełnienia oraz pacjenci z odcinkiem QTcF > 450 ms.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Association for the Study of the Liver, EASL (<https://easl.eu/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.12.2021 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2015, Polska, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_No_wotwory_ukladu_pokarmowego_2_0151202.pdf</p>	<p>Wytyczne nie uwzględniają ocenianej technologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych <ul style="list-style-type: none"> ○ Jako pierwszą linię leczenia osób z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych w dobrym stanie sprawności ogólnej powinno uznać się chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatinę jako standard postępowania. ○ U chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii GCB (gemcytabina) lub skojarzenia GCB i FU (fluorouracyl). ○ Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana. ○ Nie ustalono schematów obserwacji po radykalnym leczeniu chorych na raka pęcherzyka żółciowego lub raka dróg żółciowych. W nawrotach należy rozważyć paliatywną chemioterapię. • Pierwotne nowotwory wątroby, w tym rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych <ul style="list-style-type: none"> ○ Radykalne leczenie jest możliwe wyłącznie u chorych z nowotworem operacyjnym. ○ Przeszczepienie wątroby jest metodą eksperymentalną i nie prowadzi do wyleczenia. ○ 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>Brak szczegółowych zaleceń co do drugiej linii leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Brak zaleceń co do postępowania w szczegółowym wskazaniu do stosowania ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Siła zaleceń/ poziom dowodów: nie wskazano</p>
<p>European Association for the Study of the Liver, EASL, 2014, Europa, https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(14)00067-1/fulltext</p>	<p>Wytyczne nie uwzględniają ocenianej technologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin i gemcytabina są standardem terapii systemowej dla iCCA (rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) u pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, ale dane są zbyt ograniczone, aby uczynić z tego ustalony standard leczenia (B2). <p><i>Cisplatin and Gemcitabine is a systemic therapy practice standard for iCCA in patients with ECOG performance status 0 or 1, but the data are too limited to make this an established standard of care (B2).</i></p> <p>Terapie drugiej linii <i>Second line therapies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma znaczących dowodów na to, że dalsza chemioterapia poza progresją pierwszej linii chemioterapii poprawia przeżycie (B2). <p><i>There is no significant evidence that further chemotherapy beyond progression of first-line chemotherapy improves survival (B2).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Istnieje 5 zgłoszonych badań dotyczących leczenia drugiej linii raka dróg żółciowych. Najbardziej solidne jest badanie fazy II gemcytabiny u 32 pacjentów opornych na chemioterapię opartą na 5-FU, gdzie odnotowano wskaźnik odpowiedzi na poziomie 7%, stabilizację choroby w 21%, medianę czasu do progresji (TTP) wynoszącą 1,6 miesiąca, a medianę przeżycia – 4,1 miesiąca. Niższe stężenie albuminy (<3,5 g/dl) prognozowało krótsze przeżycie. W badaniu fazy II 5-FU, doxorubicyny i mitomycyny-C (FAM) u 31 pacjentów z rakiem trzustki (n=15) i dróg żółciowych (n=16) po chemioterapii opartej na gemcytabinie odnotowano odsetek odpowiedzi na poziomie 13%, stabilizację choroby w 26%, medianę TTP wynoszącą 2,3 miesiąca, a przeżycie – 6,7 miesiąca. Pozostałe 3 badania to opisy przypadków 6,4 i 2 pacjentów odpowiednio, z których nie można wyciągnąć żadnych wniosków. <p><i>There are 5 reported studies of second line therapy for biliary tract cancer. The most robust is a phase 2 study of Gemcitabine in 32 patients refractory to 5-FU based chemotherapy which reported a response rate of 7%, stable disease in 21%; a median time to progression (TTP) of 1.6 months and median survival of 4.1 months. Lower albumin levels (<3.5 g/dl) predicted shorter survival. A phase 2 study of 5-FU, doxorubicin and mitomycin- C (FAM) in 31 patients with pancreas (n = 15) and biliary tract (n = 16) cancers after Gemcitabine-based chemotherapy reported a response rate of 13%, stable disease 26%, median TTP 2.3 months, and survival of 6.7 months. The three remaining studies are case reports of 6, 4, and 2 patients respectively from which no conclusions can be drawn.</i></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje															
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO, 2016, Europa, https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/biliary-cancer</p>	<p>Wytyczne nie uwzględniają ocenianej technologii.</p> <p>Chemioterapia ogólnoustrojowa</p> <p><i>Systemic chemotherapy</i></p> <p>Chemioterapia ogólnoustrojowa jest leczeniem z wyboru u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną lub nieoperacyjną;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna/gemcytabina jest referencyjnym schematem chemioterapii dla pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej (Performance Status 0-1) (I,A): <ul style="list-style-type: none"> ○ Oksiplatyna może zastąpić cisplatynę, gdy istnieje obawa o czynność nerek (II, B) ○ U pacjentów w stanie sprawności ogólnej równej 2 można rozważyć monoterapię gemcytabiną (I, B) <p><i>Systemic chemotherapy is the treatment of choice for patients with locally advanced or inoperable disease;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cisplatin/gemcitabine is the reference chemotherapy regimen for good PS (0-1) patients (I, A); oxaliplatin may be substituted for cisplatin where there is a concern about renal function (II,B)</i> • <i>Gemcitabine monotherapy may be considered for PS 2 patients (I, B)</i> <p>Druga linia leczenia</p> <p><i>Second line therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma ustalonego leczenia ogólnoustrojowego drugiej linii po progresji po leczeniu pierwszej linii, chociaż czasami stosuje się terapię opartą na fluoropirymidynie (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi) (III, C); należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych. <p><i>There is no established second-line systemic therapy following progression after first-line treatment although fluoropyrimidine-based therapy (either in monotherapy or in combination with other cytotoxics) is sometimes used [III, C]; patients should be encouraged to participate in clinical trials.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapię można rozważyć u pacjentów ze zlokalizowaną chorobą, po wcześniejszej chemioterapii ogólnoustrojowej; należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych. <p><i>Radiotherapy may be considered in patients with localised disease, after first-line chemotherapy; patients should be encouraged to participate in clinical trials.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioembolizację można rozważyć u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem z wewnątrztrętrowych dróg żółciowych, zwykle po wcześniejszej chemioterapii; należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych. <p><i>Radioembolisation may be considered in patients with inoperable iCCA, usually after first-line chemotherapy; patients should be encouraged to participate in clinical trials.</i></p>															
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2021, USA, https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManager?fileManagerId=12419</p>	<p>Wytyczne uwzględniają ocenianą technologię i dotyczą nowotworów dróg żółciowych – wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej.</p> <p>Zasady terapii systemowej</p> <p><i>Principles of systemic therapy</i></p> <p>Tabela 1. Schemat leczenia systemowego wg wytycznych NCCN wer. 5.2021</p> <table border="1" data-bbox="507 1429 1450 2051"> <thead> <tr> <th data-bbox="507 1429 722 1541">Preferowane schematy <i>Preferred regimens</i></th> <th data-bbox="727 1429 1093 1541">Inne zalecane schematy <i>Other recommended regimens:</i></th> <th data-bbox="1098 1429 1450 1541">Przydatne w określonych sytuacjach <i>Useful in other circumstances</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="507 1547 1450 1608"> <p>Leczenie pierwotne nieresekcyjnej i przerzutowej choroby: <i>Primary treatment for unresectable and metastatic disease:</i></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1615 722 1921"> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina + cisplatyna (1) </td> <td data-bbox="727 1615 1093 1921"> <ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracyl + oksaliplatyna • 5-fluorouracyl + cisplatyna (2B) • Kapecytabina + cisplatyna (2B) • Kapecytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą • Gemcytabina + kapecytabina • Gemcytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą (2B) • Pojedyncze substancje/ monoterapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-fluorouracyl ○ Kapecytabina ○ Gemcytabina </td> <td data-bbox="1098 1615 1450 1921"> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nowotworów z fuzją genu NTRK: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entrektynib ○ Larotrektynib • W przypadku guzów MSI-H/dMMR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab* </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="507 1928 1450 1989"> <p>Terapia kolejnej linii w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby: <i>Subsequent-line therapy for biliary tract cancers if disease progression:</i></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1995 722 2051"> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX </td> <td data-bbox="727 1995 1093 2051"> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI (2B) • regorafenib (2B) </td> <td data-bbox="1098 1995 1450 2051"> <p>(Wybór leczenia zależy w tych przypadkach od czynników klinicznych,</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Preferowane schematy <i>Preferred regimens</i>	Inne zalecane schematy <i>Other recommended regimens:</i>	Przydatne w określonych sytuacjach <i>Useful in other circumstances</i>	<p>Leczenie pierwotne nieresekcyjnej i przerzutowej choroby: <i>Primary treatment for unresectable and metastatic disease:</i></p>			<ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina + cisplatyna (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracyl + oksaliplatyna • 5-fluorouracyl + cisplatyna (2B) • Kapecytabina + cisplatyna (2B) • Kapecytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą • Gemcytabina + kapecytabina • Gemcytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą (2B) • Pojedyncze substancje/ monoterapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-fluorouracyl ○ Kapecytabina ○ Gemcytabina 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nowotworów z fuzją genu NTRK: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entrektynib ○ Larotrektynib • W przypadku guzów MSI-H/dMMR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab* 	<p>Terapia kolejnej linii w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby: <i>Subsequent-line therapy for biliary tract cancers if disease progression:</i></p>			<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX 	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI (2B) • regorafenib (2B) 	<p>(Wybór leczenia zależy w tych przypadkach od czynników klinicznych,</p>
Preferowane schematy <i>Preferred regimens</i>	Inne zalecane schematy <i>Other recommended regimens:</i>	Przydatne w określonych sytuacjach <i>Useful in other circumstances</i>														
<p>Leczenie pierwotne nieresekcyjnej i przerzutowej choroby: <i>Primary treatment for unresectable and metastatic disease:</i></p>																
<ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina + cisplatyna (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracyl + oksaliplatyna • 5-fluorouracyl + cisplatyna (2B) • Kapecytabina + cisplatyna (2B) • Kapecytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą • Gemcytabina + kapecytabina • Gemcytabina + oksaliplatyna • Gemcytabina + cisplatyna + paklitaksel związany z albuminą (2B) • Pojedyncze substancje/ monoterapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-fluorouracyl ○ Kapecytabina ○ Gemcytabina 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nowotworów z fuzją genu NTRK: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entrektynib ○ Larotrektynib • W przypadku guzów MSI-H/dMMR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab* 														
<p>Terapia kolejnej linii w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby: <i>Subsequent-line therapy for biliary tract cancers if disease progression:</i></p>																
<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX 	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI (2B) • regorafenib (2B) 	<p>(Wybór leczenia zależy w tych przypadkach od czynników klinicznych,</p>														

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje	
	<ul style="list-style-type: none"> Wymienione wyżej preferowane i inne zalecane schematy leczenia pierwotnego nieresekcyjnej i przerzutowej choroby** 	<p>w tym wcześniejszego schematu leczenia i stopnia dysfunkcji wątroby)</p> <ul style="list-style-type: none"> entrektytib larotrektytib W przypadku nowotworów MSI-H/dMMR lub TMB-H: <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab*,*** W przypadku raka dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2): <ul style="list-style-type: none"> pemigatynib <ul style="list-style-type: none"> infigratynib W przypadku raka dróg żółciowych z mutacją IDH1: <ul style="list-style-type: none"> ivosidenib W przypadku nowotworów zmutowanych BRAF-V600E: <ul style="list-style-type: none"> dabrafenib + trametytib niwolumab*** (2B) lenwatynib + pembrolizumab*** (2B) W przypadku nowotworów MSI-H/dMMR: <ul style="list-style-type: none"> dostarlimab-gxly***,^ (2B) <p>*Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych potwierdzające stosowanie pembrolizumabu w tym wskazaniu. **Wybór leczenia zależy od czynników klinicznych, w tym wcześniejszego schematu leczenia i stopnia dysfunkcji wątroby. ***Dla pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem punktu kontrolnego ze względu na brak danych do późniejszego zastosowania immunoterapii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem punktu kontrolnego. ^Dostarlimab-gxly jest zalecaną opcją leczenia dla pacjentów z nawracającym lub zaawansowanym nowotworem MSI-H/dMMR, u których doszło do progresji w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych.

Wartość MCBS¹⁷ dla leków onkologicznych wspomnianych w wytycznych:

- Pemigatynib – 3;
- Infigratynib – 3;
- 5-FU + kwas folinowy – A;
- Oksaliplatyna – 2;
- Gemcytabina – A.

Najwyższe stopnie w skali ESMO-MCBS, sugerujące znaczną korzyść kliniczną, to A i B w przypadku terapii z intencją wyleczenia oraz 5 i 4 w przypadku terapii bez intencji wyleczenia.

Podsumowanie:

Część odnalezionych wytycznych opublikowana została przed datą rejestracji ocenianego leku, tj. PTOK 2015, EASL 2014 oraz ESMO 2015. Wszystkie dokumenty są zgodne, że standardem chemioterapii w pierwszej linii leczenia w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny. Schemat ten odznacza się najwyższą siłą rekomendacji zarówno w przypadku wytycznych NCCN 2021, jak i ESMO 2016. Polskie wytyczne PTOK 2015 wskazują, że nie ma dowodów na skuteczność oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu. Schemat drugiej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby jest ściśle opisany jedynie w wytycznych NCCN z 2021 roku i zakłada terapię FOLFOX jako zalecaną. Inne zalecane terapie to FOLFIRI, regorafenib oraz terapie zalecane w pierwszej linii leczenia, z wyraźnym zaznaczeniem, że wybór terapii zależy od czynników klinicznych, w tym wcześniejszej terapii i stopnia dysfunkcji wątroby (patrz zagnieżdżona Tabela 1 w Tabeli 5).

Szczególny przypadek raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 opisany jest w wytycznych NCCN 2021. Dokument wskazuje, że zalecaną terapią u dorosłych w tym wskazaniu jest zastosowanie pemigatynibu lub infigratynibu, który nie jest zarejestrowany w Europie.

Komparator: Zalecenia NCCN wskazują na terapię FOLFOX. Żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest jednak ukierunkowana typowo na oceniane wskazanie (w przeciwieństwie do ocenianego leku) – miejscowo

¹⁷ The ESMO-MCBS Scorecard, <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards> [dostęp: 15.12.2021].

zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2* u chorych, u których nastąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Dodatkowo w rekomendacji refundacyjnej NICE wskazuje, że zgodnie z oceną ekspertów, najbardziej istotne komparatory dla ocenianej technologii, stosowane obecnie w rutynowej praktyce klinicznej, to mFOLFOX + ASC (aktywna kontrola objawów) lub samo ASC¹⁸.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących nowotworów dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 6).

Produkt leczniczy Pemazyre, ani substancja czynna pemigatynib nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Nie odnaleziono również innych substancji stosowanych w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacji genu receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, *FGFR2*), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
oxaliplatinum				
164/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 r.	Nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_296_08112021_o_164_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w zakresie wskazań do stosowania innych niż określone w ChPL, leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).
23/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 r.	Nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatinna_off_lab_el_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).
niwolumab				
193/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 218/2020 z dnia 7 września 2020 r.	Rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/ORP/U_36_283_07092020_o_218_Opdivo_nivolumab_RDTL_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 140 mg/4ml we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1.
	Opinia nr 108/2020 z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL_nr_108_2020_Opdivo_BIP.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1.

¹⁸NICE 2021, TGA <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/resources/pemigatinib-for-treating-relapsed-or-refractory-advanced-cholangiocarcinoma-with-fgfr2-fusion-or-rearrangement-pdf-82611190679749> [dostęp: 02.02.2022].

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
kapecytabina				
Kontynuacja zlecenia: 187/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 272/2020 z dnia 19 października 2020 r.	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_43_350_1910_2020_o_272_capecitabinum_off_label cykl_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną capecytabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych
187/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2017 z dnia 20 listopada 2017 r.	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zleceni_a_mz/2017/187/ORP/U_45_507_opinia_373_kapecytabina_off_label.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, leków zawierających substancję czynną kapecytabina we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 09.12.2021].

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT były trzy substancje czynne: oksaliplatyna, niwolumab i kapecytabina. Ich oceny dotyczyły bardziej ogólnych wskazań, tj. nowotworów dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22–24), raka dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24) – pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1 oraz raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotworów złośliwych pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (C24.0), brodawki większej dwunastnicy Vatera (C24.1), zmian przekraczających granice dróg żółciowych (C24.8), dróg żółciowych, nieokreślonych (C24.9), odpowiednio.

Podsumowując, brak jest dotychczas rozpatrywanych podobnych technologii przeznaczonych do stosowania w analogicznym wskazaniu.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: brak substancji czynnych zarejestrowanych do stosowania w drugiej linii leczenia; dla większości pacjentów jedyną opcją terapeutyczną jest chemioterapia paliatywna, a w praktyce stosowane są schematy FOLFOX i FOLFIRI;

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - wg NCCN 2021: FOLFOX (preferowane leczenie), FOLFIRI, regorafenib lub inne schematy stosowane również w pierwszej linii leczenia nieresekcyjnej i przerzutowej choroby (leczenie o niższej sile zaleceń) oraz infigratynib (we wskazaniu: rak dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją *FGFR2*; niezarejestrowany w Europie);
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: Brak.

Do analizy opcji terapeutycznych w schemacie FOLFOX włączono jego składowe substancje czynne: kwas folinowy, 5-fluorouracyl oraz oksaliplatyna, do schematu FOLFIRI: irinotekan (zamiast oksaliplatyny).

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w szczegółowo określonym wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

Refundacji w zbieżnym z ocenianym wskazaniem podlega:

- w refundacji aptecznej: kwas folinowy, folinian wapnia, kwas lewofolinowy we wskazaniu: nowotwory złośliwe (wg ChPL¹⁹: jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej),
- w ramach programu lekowego: brak,
- w ramach chemioterapii: 5-fluorouracyl we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8 i C24.9; irinotekan we wskazaniach: ICD-10: C22, C22.1.

Leki zawierające substancję czynną oksaliplatyna w zakresie wskazań innych niż określone w ChPL (tzw. *off-label*), m.in. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22–24), uzyskały dotychczas jedynie pozytywną opinię Rady Przejrzystości dot. objęcia refundacją (Opinia RP nr 10/2022 z dn. 24 stycznia 2022 r.)²⁰.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

W Polsce brak jest opcji terapeutycznych o kategorii dostępności OTC. Pozostałe schematy terapeutyczne, które opisane zostały w wytycznych klinicznych jako rekomendowane, również nie są ukierunkowane typowo na oceniane wskazanie. O monoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym, mowa jest jedynie w wytycznych amerykańskich, które rekomendują zastosowanie infigratynibu – leku niezarejestrowanego w Europie.

Podsumowanie:

Spośród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w drugiej linii, finansowaniu podlegają następujące substancje czynne, które wchodziły w skład schematów FOLFOX i FOLFIRI:

- kwas folinowy, kwas lewofolinowy, folinian wapnia – w ramach refundacji aptecznej;
- 5-fluorouracyl oraz irinotekan – w ramach chemioterapii.

Oksaliplatyna nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu, jednak leki zawierające tę substancję czynną były przedmiotem oceny AOTMiT i uzyskały pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją w zakresie wskazań inne niż określone w ChPL (tzw. off-label), tj. m.in. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Wskazania rejestracyjne²¹ dotyczą skojarzenia oksaliplatyny z 5-FU i kwasem folinowym (jako FOLFOX) do stosowania w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego lub leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.

Wytyczne NCCN wymieniają dodatkowo terapię regorafenibem, która posiada niższą siłę zaleceń, oraz celowaną terapię infigratynibem, który nie jest zarejestrowany w Europie.

W Polsce nie ma refundowanej terapii ukierunkowanej na oceniane wskazanie, jakim jest rak dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym, a możliwe niecelowane schematy terapeutyczne, również nie są w pełni refundowane.

¹⁹ ChPL Calciumfolinat-Ebewe, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Calciumfolinat_Ebewe_kaps_tw_15_mg.pdf [dostęp: 10.12.2021].

²⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf [dostęp: 02.02.2022].

²¹ ChPL Oxaliplatinum Accord, http://chpl.com.pl/data_files/2012-09-10_spc_var.008_clean.pdf [dostęp: 10.12.2021].

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne. Wydzieloną we wskazaniu leku Pemazyre populację pacjentów z fuzjami lub rearanżacjami *FGFR2* cechuje prawdopodobnie lepsze rokowanie, w porównaniu z ogólną populacją chorych na RDŻ.

- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (YLL, wskaźnik surowy): ogółem 115,2/100 tys. (147,8/100 tys. kobiet, 80,5/100 tys. mężczyzn).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, wskaźnik surowy): ogółem 116,5/100 tys. (149,5/100 tys. kobiet, 81,4/100 tys. mężczyzn).
- Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5–10% (20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo).

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 13.01.2022. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)”, określone w opisie leku Pemazyre jako cel terapeutyczny. Baza nie umożliwia wyszukiwanie terapii celowanych na konkretne rearanżacji lub fuzje *FGFR*. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był rak dróg żółciowych. W wyszukiwaniu nie uwzględniono części wskazania dotyczącej stadium choroby.

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
futibatinib	futibatinib	Otsuka Holdings Co., Ltd.	Rak dróg żółciowych	mała cząsteczka	III	46%	-	PO	06/2022 – planowana data zakończenia badania
E7090	E7090	Eisai Co., Ltd.	Rak dróg żółciowych	mała cząsteczka	-	-	-	PO	-
derazantin b	derazantinib	Basilea Pharmaceutica Ltd.	Rak dróg żółciowych	mała cząsteczka	II	10%	-	PO	06/2022 – planowane uaktualnienie wyników
surufatinib	surufatin b	HUTCHMED (China) Limited	Rak dróg żółciowych	mała cząsteczka	I/II	13%	-	PO	-
Truseltiq	infigratinib	BridgeBio Pharma, Inc.	Rak dróg żółciowych	mała cząsteczka	Approved	100%	-	PO	Lek niezatwierdzony w Europie. Spodziewana data wydania opinii CHMP: 09/01/2022–03/31/2023
ICP-192	gunagratin b	InnoCare Pharma Ltd.	Rak dróg żółciowych	mała cząsteczka	I/II	11%	-	PO	02/2023 – planowana data zakończenia badania
Lenvima	lenvatin b	Eisai Co., Ltd.	Rak dróg żółciowych	mała cząsteczka	zawieszony	-	-	PO	-

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 13.01.2022].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Z uwagi na występowanie rearanżacji lub fuzji *FGFR2* głównie w raku wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (wRDŻ) do obliczeń przyjęto dane epidemiologiczne dotyczące tego nowotworu złośliwego²².

Populację docelową oszacowano na podstawie zachorowalności na raka wątroby i wewnętrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2014–2018 zaczerpniętych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 20–85+.

Tabela 7. Liczba zachorowań na raka wątroby i wewnętrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) – dane KRN

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018
Kobiety	559	634	582	577	566
Mężczyźni	857	870	880	858	904
Łącznie	1416	1504	1462	1435	1470

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

Tabela 8. Prognozowana zapadalność na raka wątroby i wewnętrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) – dane Globocan

Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	1167	1244	1320	1405	1474
Mężczyźni	1662	1815	1967	2110	2233
Łącznie	2829	3059	3287	3515	3707

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Globocan.

Na podstawie EPAR Pemazyre przyjęto, że rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi 10% nowotworów raportowanych kodem ICD-10: C22. Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych. Wyznaczono funkcje liniowe, charakteryzujące się najlepszym dopasowaniem do danych, które posłużyły do przeprowadzenia interpolacji liczby nowych zachorowań na wRDŻ na lata 2022–2026 na podstawie prognozowanych danych Globocan oraz ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na wRDŻ na lata 2022–2026 na podstawie historycznych danych KRN.

Na podstawie EPAR Pemazyre przyjęto, że rearanżacja lub fuzja *FGFR2* występuje w od 10% (dolna granica przedziału) do 16% (górną granicę przedziału) przypadków wRDŻ.

Wyniki oszacowań z podziałem na kobiety i mężczyzn przedstawiają Tabela 10 i Tabela 9.

Tabela 9. Liczba nowych zachorowań na wRDŻ z rearanżacji lub fuzją *FGFR2* – ekstrapolacja z danych KRN

Płeć	2022	2023	2024	2025	2026
Kobiety	6–9	6–9	5–9	5–9	5–9
Mężczyźni	9–15	9–15	9–15	9–15	10–15
Łącznie	15–24	15–24	15–24	15–24	15–24

Źródło: Opracowanie własne.

²² Javle M. et al., *Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management*, Cancer, 2016, 122(24):3838-3847.

Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na wRDŻ z rearanżacji lub fuzją FGFR2 – interpolacja z danych Globocan

Płeć	2022	2023	2024	2025	2026
Kobiety	12–19	12–19	12–20	12–20	13–20
Mężczyźni	17–28	18–28	18–29	18–29	18–29
Łącznie	29–47	30–48	30–48	31–49	31–50

Źródło: Opracowanie własne.

Obliczenia te posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024. Z uwagi na znaczne różnice między wynikami oszacowań na podstawie danych baz KRN i Globocan przyjęto, że dolną granicę przedziału stanowiąc będzie najniższa liczebność oszacowana na podstawie bazy KRN (15 pacjentów), a górną najwyższa liczebność oszacowana na podstawie bazy Globocan (50 pacjentów). Za wariant podstawowy przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych (33 pacjentów pacjentów). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024 szacuje się na 33 (15–50) osób.

W analizie nie uwzględniono, że oceniana technologia stosowana będzie dopiero w drugiej lub dalszych liniach leczenia nowozdiagnozowanych pacjentów – wyniki mogą być przeszacowane. Założono, że liczba nowych przypadków rocznie jest równa liczbie osób leczonych rocznie. Przedstawione wyniki oszacowań stanowią wariant maksymalny.

Zgodnie z informacją w ChPL leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. Zgodnie z EPAR, w badaniu FIGHT-202 mediana PFS w kohorcie pacjentów z rearanżacjami lub fuzjami *FGFR2* wynosiła 7,03 miesiące (wartość oczekiwana PFS obliczona przy założeniu regresji wykładniczej: 10,1 [95%CI: 8,8–15,1]) – nie należy spodziewać się znacznej kumulacji pacjentów w następujących latach.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 15–50.

Liczba osób leczonych rocznie: 15–50.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 33 (15–50).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 15 (10–25).

Szacowana populacja w drugim roku: 30 (20–50).

W okresie stabilnym – około 30 (20–50) osób od drugiego roku.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową oszacowano na podstawie danych dotyczących zachorowalności na raka wątroby i wewnątrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) pochodzących z KRN i bazy Globocan.

Liczbę nowych przypadków raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2* szacuje się na 15–50 osób rocznie. Leczenie stosowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Na podstawie wartości oczekiwanej PFS, wynoszącej 10,1 miesiąca, zakłada się brak znaczącej kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Liczbę osób leczonych w pierwszym roku szacuje się na 15 (10–25) osób. Od drugiego roku przewiduje się okres stabilny, w którym leczonych jest około 30 (20–50) osób rocznie.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących pemigatynibu/Pemazyre we wskazaniu: miejscowo zaawansowany albo przerzutowy rak dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2) u osób dorosłych, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 3 i 5 stycznia 2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	osoby dorosłe z miejscowo zaawansowanym a bo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	pemigatyn b/Pemazyre	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publ kacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Pemazyre.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania rejestracyjnego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Jednoramienne FIGHT-202 <u>Źródło finansowania:</u> Incyte Corporation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Badanie prospektywne; - Wieloośrodkowe; - Jednoramienne (3 kohorty); - Brak randomizacji; - Brak zaślepienia; - Brak zdefiniowanej hipotezy statystycznej; - Okres obserwacji: Data rozpoczęcia badania: 16.01.2017 Data zakończenia badania: 29.09.2021 Mediana czasu obserwacji: 15,44 msc (min: 7,0 msc, max: 24,7 msc). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; - Histologicznie i cytologicznie potwierdzony zaawansowany/przerzutowy lub nieresekcyjny rak dróg żółciowych; - Kohorta A: pacjenci z translokacjami <i>FGFR2</i> i udokumentowanym w raporcie z centralnego laboratorium drugim genem tworzącym gen fuzyjny. - Kohorta B: pacjenci z innymi modyfikacjami FGF/FGFR; - Kohorta C: pacjenci bez modyfikacji FGF/FGFR – tyko w USA; - Choroba możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1; - Udokumentowany status genetyczny w odniesieniu do modyfikacji FGF/FGFR; - Posiadanie archiwalnej próbki guza lub zgoda na biopsję przed leczeniem; - Spodziewana długość życia ≥ 12 tygodni; - Ocena ECOG 0–2; - Zgoda na unkanie ciąży/ojcostwa; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów FGFR; - Nielezione przerzuty do mózgu/OUN lub przerzuty do mózgu/OUN, które uległy progresji (np. udowodnione nowe lub powiększające się przerzuty do mózgu lub nowe objawy neurologiczne, które można przypisać przerzutom). Pacjenci z uprzednio leczonymi i stabilnymi przerzutami do mózgu/OUN, którzy odstawiili kortykosteroidy co najmniej 4 tygodnie wcześniej, mogą być włączeni do badania; - Całkowita bilirubina $\geq 1,5 \times$ GGN ($\geq 2,5 \times$ GGN w przypadku zespołu Gilberta lub choroby obejmującej wątrobę); 	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Pemigatynib, doustnie, dawka początkowa: 13,5 mg, raz dziennie w 21-dniowych cyklach (2 tygodnie z lekiem, 1 tydzień bez leku).</p> <p>Brak komparatora – badanie jednoramienne.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (zanik wszystkich zmian) lub częściową odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$ zmniejszenie sumy długości najdłuższych średnic zmian), oceniana przez niezależny komitet wg kryteriów RECIST v1.1. <p><u>Drugorzędowe (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) – liczone od pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny; - Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) – liczone od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci; - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR) – czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby; - Ocena jakości życia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL) – EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-BIL21 (tylko w krajach: USA, UK, Włochy, Niemcy, Korea Południowa).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - AST i ALT >2,5 x GGN (>5 x GGN w przypadku przerzutów do wątroby); - Klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min obliczony metodą Cockcroft-Gault; - Stężeniu fosforanów w osoczu > GGN; - Stężenie wapnia w osoczu poza normą (lub skorygowane stężenie wapnia poza normą – w przypadku hipoalbuminemii); - Poziom potasu <normy (możliwa suplementacja w trakcie screeningu w celu wyrównania); - Występujące w przeszłości nieprawidłowości w EKG, istotne klinicznie w opinii badacza; - Odcinek QTcF >450 ms; - Występujące w przeszłości istotne kliniczne lub niekontrolowane choroby sercowe, z włączeniem niestabilnej dławicy, ostrego zawału mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolności serca klasy III lub IV NYHA lub wymagająca leczenia arytmia. Pacjenci z rozrusznikiem serca i dobrze kontrolowanym przez co najmniej miesiąc przed podaniem pierwszej dawki rytmem mogą być włączeni do badania. 		

Źródło: Opracowanie własne.

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W celu odnalezienia dodatkowych informacji o badaniach klinicznych dotyczących pemigatynibu, w dniu 14.12.2021 przeszukano bazę Clinical Trials z zastosowaniem słów kluczowych „pemigatinib” oraz „Pemazyre”. Wyniki wyszukiwania przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących pemigatynibu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	NCT02924376: Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202)	II	Zakończone	Druga lub kolejna	16.01.2017	29.09.2021	29.09.2021	147	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02924376?term=pemigatinib&cond=Cholangiocarcinoma&draw=2&rank=1	Marzec 2020 ^a
Nie	NCT04256980: Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement	II	Aktywne, nie rekrutuje	Druga lub kolejna	03.03.2020	29.01.2021	30.06.2022	36	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04256980?term=pemigatinib&cond=Cholangiocarcinoma&draw=2&rank=2	brak
Tak	NCT03656536: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma (FIGHT-302)	III	Aktywne, w trakcie rekrutacji	Pierwsza	03.06.2019	31.10.2023	28.06.2026	432	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656536?term=pemigatinib&cond=Cholangiocarcinoma&draw=2&rank=3	Lipiec 2017 ^b – study design;
Nie	NCT04088188: Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatin b for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma	I	Aktywne, w trakcie rekrutacji	Druga lub kolejna	25.01.2021	31.07.2022	31.01.2025	40	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04088188?term=pemigatinib&cond=Cholangiocarcinoma&draw=2&rank=4	brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	NCT02393248: Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)	I, II	Aktywne, nie rekrutuje	Druga lub kolejna	27.02.2015	10.12.2021	10.12.2021	195	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248?term=pemigatinib&cond=Cholangiocarcinoma&draw=2&rank=5	brak

^a Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al., Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-684.

^b Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol.* 2020 Oct;16(30):2385-2399. doi: 10.2217/fon-2020-0429. Epub 2020 Jul 17.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 14.12.2021].

Podsumowanie:

Wszystkie zarejestrowane badania kliniczne dotyczące pemigatynibu prowadzone są/były u osób dorosłych, żadne nie rekrutuje w Polsce. Zakończony badanie kliniczne NCT02924376 jest jednocześnie badaniem rejestracyjnym leku Pemazyre, które szczegółowo poddane jest analizie w tym opracowaniu. Kolejne, którego zakończenie planowane było na 10.12.2021 r. (NCT02393248), dotyczy ocenianej technologii w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi u chorych z 11 rodzajami złośliwych nowotworów, m.in z rakiem dróg żółciowych z FGFR2. Cztery z 5 odnalezionych badań klinicznych dotyczą co najmniej drugiej linii leczenia. Tylko jedno badanie NCT03656536 dotyczy pierwszej linii leczenia pemigatynibem, gdzie komparatorem jest gemcytabina i cisplatylna, a populacja ograniczona jest do chorych z zaawansowanym lub przerzutowym nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych z rearanżacją *FGFR2* – badanie zakończy się w 2026 r. Badanie NCT04256980, podobnie jak badanie rejestracyjne, jest badaniem jednoramiennym i dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pemigatynibu w monoterapii zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego raka dróg żółciowych z rearanżacją *FGFR2*. Planowany koniec badania to 30.06.2022 r. Badanie dwuramienne, I fazy, NCT 04088188 dotyczy zastosowania pemigatynibu lub iwosidenibu w skojarzeniu gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z FGFR2 – planowane zakończenie badania to styczeń 2025 r.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania rejestracyjnego FIGHT-202.

Tabela 14. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Źródło: Opracowanie własne na podstawie

Podsumowanie:

Jakość badania rejestracyjnego FIGHT-202 (na podstawie dokumentu EPAR i publikacji Abou-Alfa 2020) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny.

5.4.2. Opis komparatora

FIGHT-202 było badaniem jednoramiennym – nie zastosowano komparatora.

W wyniku przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące schematy leczenia możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu:

- NCCN 2021: FOLFOX (leczenie preferowane), FOLFIRI i regorafenib (schematy dodatkowe, niższa siła zaleceń), infirgatinib (inhibitor FGFR niezarejestrowany w Europie), inne schematy (stosowane także w pierwszej linii leczenia nerseksyjnej i przerzutowej choroby).

Wytyczne PTOK 2015 nie podają zaleceń co do drugiej linii leczenia ogólnoustrojowego. Wytyczne EASL 2014 wskazują na brak wystarczających dowodów na skuteczność chemioterapii po progresji choroby w pierwszej linii leczenia. Wytyczne ESMO 2016 również informują, że nie ma ustalonego leczenia ogólnoustrojowego w tym wskazaniu, czasem stosuje się fluoropirymidyny w monoterapii lub skojarzeniu, a pacjenci powinni być zachęceni do udziału w badaniach klinicznych.

Dodatkowo w rekomendacji refundacyjnej NICE wskazuje, że zgodnie z oceną ekspertów, najbardziej istotne komparatory dla ocenianej technologii, stosowane obecnie w rutynowej praktyce klinicznej, to mFOLFOX + ASC (aktywna kontrola objawów) lub samo ASC²³.

EPAR Pemazyre podaje, że nie istnieją substancje czynne zarejestrowane do stosowania w drugiej linii leczenia; dla większości pacjentów jedyną opcją terapeutyczną jest chemioterapia paliatywna, a w praktyce stosowane są schematy FOLFOX i FOLFIRI. W celu określenia roli pemigatynibu w aktualnej praktyce medycznej, przeanalizowano skuteczność stosowanych obecnie w raku dróg żółciowych schematów leczenia. Producent Pemazyre zacytował badanie ABC-06 (RCT)²⁴, które oceniało skuteczność ASC w połączeniu z mFOLFOX w leczeniu 162 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z progresją choroby po leczeniu gemcytabiną/cisplatyną w pierwszej linii (pacjenci nie byli selekcjonowani pod względem

²³NICE 2021, TGA <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/resources/pemigatinib-for-treating-relapsed-or-refractory-advanced-cholangiocarcinoma-with-fgfr2-fusion-or-rearrangement-pdf-82611190679749> [dostęp: 02.02.2022].

²⁴Lamarca A. et al., Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial, *Lancet Oncol.*, 2021, 22(5):690-701.

molekularnym). Wnioskowanie na podstawie tego badania uznano za utrudnione ze względu na heterogeniczną populację, jednak wyniki (ORR=5% i DCR=33%) pozwalają na stwierdzenie ograniczonej efektywności tego schematu leczenia w zaawansowanej chorobie. W EPAR przytoczono także wyniki metaanalizy²⁵ 32 badań, oceniającej wpływ terapii drugiej linii w zaawansowanym raku dróg żółciowych na odpowiedź na leczenie (ORR), jego toksyczność oraz przeżycie całkowite. Łączny ORR wyniósł 9,5% (95% CI: 7,2–12,5). Dokonano analizy w podgrupach wyodrębnionych na podstawie leczenia stosowanego w pierwszej linii (w nawiasach podano łączny ORR dla podgrupy): jednoskładnikowe leczenie celowane (ORR=8,1%), pojedynczy lek cytotoksyczny – głównie monoterapia fluoropirymidyną (ORR=6,9%), leczenie wieloskładnikowe oparte na fluoropirymidynie (ORR=8,4%), leczenie wieloskładnikowe oparte na gemcytabinie (ORR=12,3%) oraz leczenie wieloskładnikowe oparte na taksanach (ORR=8,8%). Pomimo ograniczeń pojedynczych badań włączonych do metaanalizy (mała liczebność próby, retrospektywne zbieranie danych, brakujące dane), biorąc pod uwagę zaobserwowany w badaniu FIGHT-202 ORR=37% (95% CI: 27,94–46,86) CHMP uznał, że efektywność pemigatynibu została odpowiednio wykazana.

Możliwość wnioskowania o skuteczności pemigatynibu na podstawie jednoramiennego badania FIGHT-202 była przedmiotem dyskusji ekspertów (ang. *scientific advisory group*, SAG) zaangażowanych w proces oceny. W większości byli oni zgodni, że na podstawie dostępnych obserwacji (ORR, CRs, zmniejszenie guza u większości pacjentów, porównanie PFS w leczeniu pierwszej linii i PFS w leczeniu pemigatynibem) można spodziewać się przynajmniej minimalnej istotnej klinicznie korzyści dla pacjentów z analizowanej populacji w zakresie PFS, OS i/lub jakości życia, nie jest jednak możliwe jej ilościowe określenie i należy podjąć dalsze działania w tym kierunku. Jeden z ekspertów był zdania, że ze względu na brak badania z randomizacją oraz błędy systematyczne i niepewności związane z dostępnymi danymi oraz porównaniami historycznymi, badanie FIGHT-202 nie jest wystarczające do wyciągnięcia takich wniosków.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych agencje HTA podkreślają, że z uwagi na metodykę badania FIGHT-202, dostarczone przez producenta dane naukowe są niewystarczające do wnioskowania o korzyściach klinicznych pemigatynibu. NICE wskazuje jednak, że rak dróg żółciowych jest nowotworem rzadkim i liczba osób, które mogą wziąć udział w badaniu klinicznym jest ograniczona, dlatego trudno o zebranie wiarygodnych danych porównawczych. Zdaniem HAS producent miał możliwość przeprowadzenia badania kontrolowanego. Rekomendacje refundacyjne przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 7.5.

Podsumowanie:

W badaniu rejestracyjnym Pemazyre nie zastosowano komparatora, przez co wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością. Dodatkowo brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku z uwagi na prawdopodobne korzystne rokowanie u pacjentów z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*. Istnieją schematy leczenia stosowane w ocenianym wskazaniu, które mogłyby stanowić porównanie dla pemigatynibu, charakteryzując się jednak niską odpowiedzią na leczenie.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność (drugorzędowy punkt końcowy)

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Z uwagi na prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji *FGFR2* na przeżycie pacjentów przy jednoczesnym braku grupy kontrolnej w badaniu, interpretacja OS jest niemożliwa.

Jakość życia (badawczy punkt końcowy)

Oceniana za pomocą:

- EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz ogólny, oceniający jakość życia pacjentów z nowotworami; zastosowany u wszystkich pacjentów.
- EORT QLQ-BIL21 – kwestionariusz przeznaczony dla pacjentów z rakiem dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego; zastosowany u pacjentów w krajach: USA, UK, Włochy, Niemcy, Korea Południowa.

Dane pochodzące z badań bez grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów. Brak opublikowanych wyników.

²⁵ Ying J., Chen J., Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2019, 139:134-142.

Wyleczenie

Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź na leczenie była składową ORR.

Zastępcze punkty końcowe

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (zniknięcie zmian nowotworowych) lub częściową odpowiedź ($\geq 30\%$ zmniejszenie sumy długości najdłuższych średnic zmian nowotworowych). Ocena dokonywana była przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1. Do obrazowania stosowano CT lub MRI (do decyzji badacza), co 6 tygodni przez pierwsze 12 tygodni, a następnie co 9 tygodni, do progresji choroby lub przerwania leczenia.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby. Ocena dokonywana przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1.

Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci. Ocena dokonywana przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1. Do obrazowania stosowano CT lub MRI (do decyzji badacza) co 6 tygodni przez pierwsze 12 tygodni, następnie co 9 tygodni, do progresji choroby lub przerwania leczenia.

Z uwagi na jednoramienny schemat badania, odróżnienie efektu leczenia od możliwego korzystnego wpływu rearanżacji lub fuzji *FGFR2* jest utrudnione.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością. Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Dodatkowo brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku z uwagi na prawdopodobnie korzystne rokowanie u pacjentów z rearanżacją lub fuzją *FGFR2*, co może stanowić czynnik zakłócający w badaniu. Niepewność w zakresie wpływu rearanżacji lub fuzji *FGFR2* na wielkość efektu zdrowotnego powoduje, że porównanie go z oszacowanymi korzyściami klinicznymi z badań dotyczących terapii niecelowanych w populacji o nieznanym statusie rearanżacji lub fuzji *FGFR2*, jest obarczone znaczną niepewnością.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do populacji ze wskazania leku Pemazyre (pacjentów z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*).

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne FIGHT-202 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE do oceny jakości badań jednoramiennych (7/8 pkt.), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Pemazyre jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora i prawdopodobny korzystny wpływ rearanżacji lub fuzji *FGFR2* na rokowanie pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poziom dowodów naukowych F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków).

Badanie FIGHT-202 było wielośrodkiem, prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pemazyre u wcześniej leczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym albo nieresekcyjnym rakiem dróg żółciowych. Populacja objęta analizą skuteczności składa się ze 108 pacjentów (105 pacjentów z rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), u których nastąpiła progresja choroby po przynajmniej jednym wcześniejszym leczeniu i u których występuje fuzja albo rearanżacja FGFR2 potwierdzona w ramach badania przeprowadzonego w laboratorium centralnym (kohorta A).

Pacjenci przyjmowali produkt leczniczy Pemazyre w 21-dniowych cyklach składających się z przyjmowania dawki doustnej 13,5 mg raz na dobę przez 14 dni, po których następowało siedem dni bez leczenia. Produkt leczniczy Pemazyre był podawany do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Głównymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) określone według kryteriów RECIST w wersji 1.1 przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC).

Mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres od 26 do 77 lat), 31,5% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 60,7% pacjentów stanowiły kobiety, a 73,8% pacjentów stanowiły osoby rasy kaukaskiej. W przypadku większości pacjentów (95,4%) stan sprawności według skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (42,1 %) albo 1 (53,3 %). U wszystkich pacjentów zastosowano wcześniej przynajmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, u 27,1% zastosowano wcześniej dwie linie leczenia, a u 12,1% zastosowano wcześniej przynajmniej trzy linie leczenia. U 96% pacjentów zastosowano wcześniej schemat leczenia oparty na platynie, w tym u 76% zastosowano wcześniej gemcytabinę + cisplatinę.

Przedstawione w poniższej tabeli 15 wyniki dotyczą populacji ITT.

Tabela 15. Wyniki badania FIGHT-202

Punkt końcowy	Kohorta A (N=108)*	Kohorta B (N=20)^	Kohorta A+B (N=127)^	Kohorta C (N=18)^
Mediana OS – Przeżycie całkowite, miesiące (95% CI)	17,48 (14,42–22,93)	6,70 (2,10–10,55)	ND	4,02 (2,33–6,47)
QoL – Jakość życia	Nie przedstawiono danych. EPAR: „Jakość życia była oceniana z zastosowaniem EORTC QLQ-C30 i QLQ-BIL21. Analizowano średnie i mediany zmian wartości wyjściowych wyników tej oceny i nie zaobserwowano spójnych trendów.”			
ORR – Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, n (%), (95% CI)	40 (37,0), (27,94–46,89)	0 (0–16,84)	38 (29,9), (22,12–38,68)	0 (0–18,53)
Mediana DoR – Czas trwania odpowiedzi, miesiące, (95% CI)	8,08 (5,65–13,14)	ND	ND	ND
Mediana PFS – Przeżycie wolne od progresji, miesiące (95% CI)	7,03 (6,08–10,48)	2,10 (1,18–4,86)	ND	1,68 (1,25–1,84)

Kohorta A – (fuzja albo rearanżacja *FGFR2*; Kohorta B – inne modyfikacje *FGF/FGFR*; Kohorta C – brak modyfikacji *FGF/FGFR*).

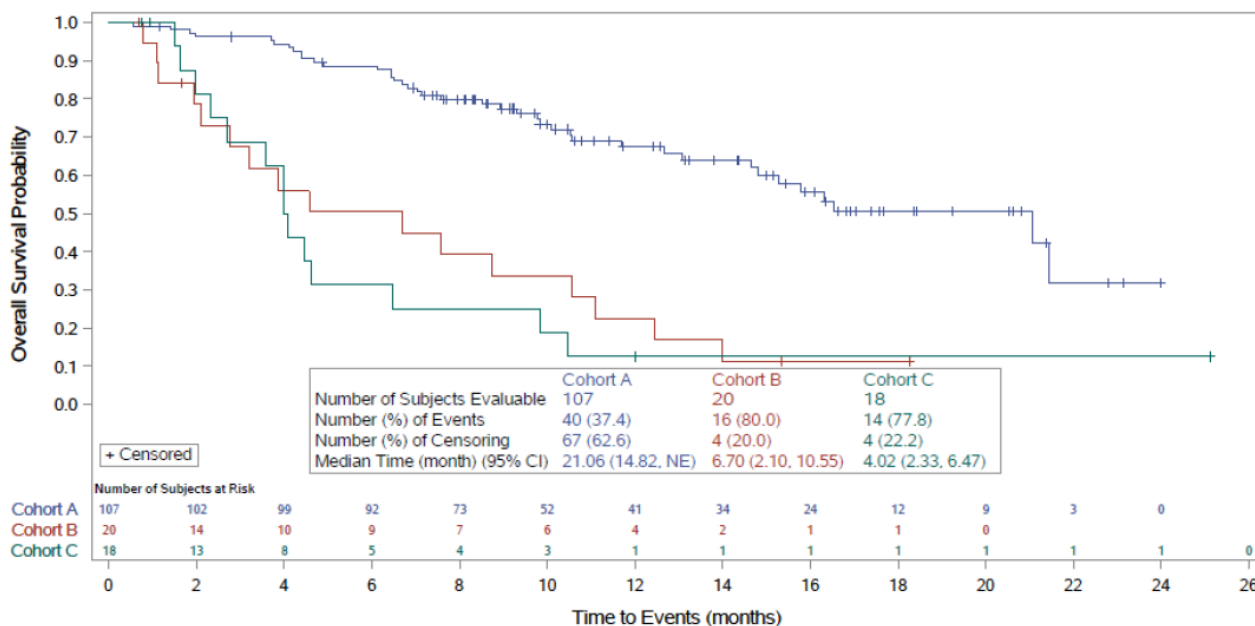
ND – nie dotyczy.

* Data odcięcia danych: 07.04.2020 r.

^ Data odcięcia danych: 22.03.2019 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Pemazyre.

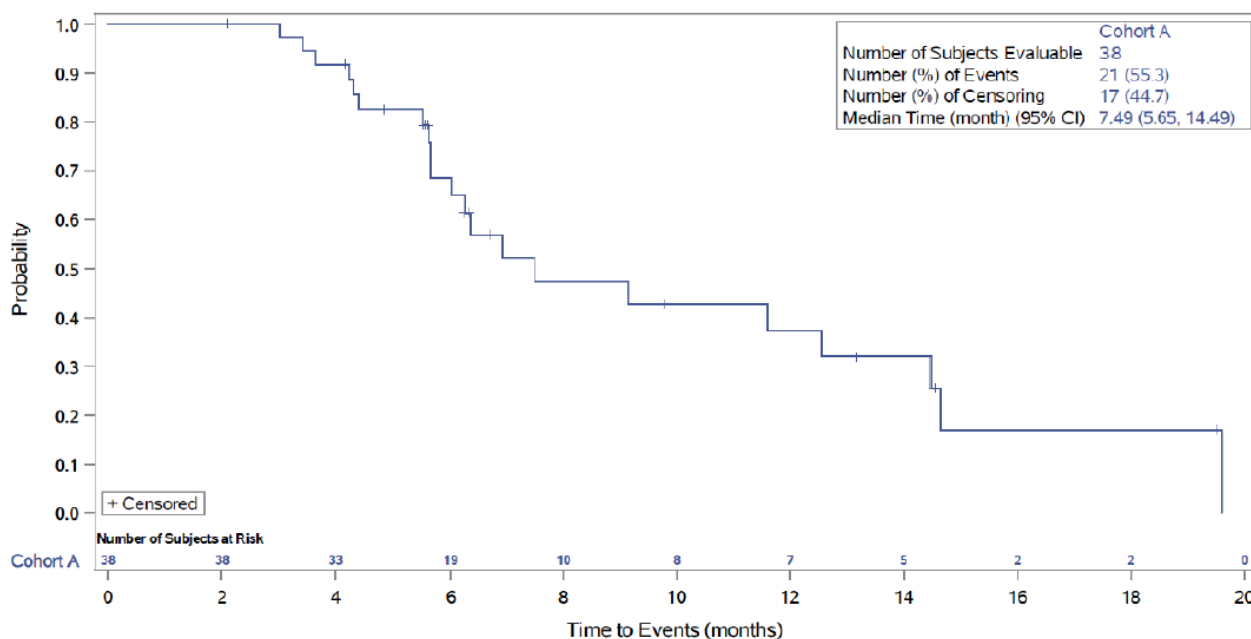
Figure 15: Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (Efficacy Evaluable Population)



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS)

Źródło: EPAR Pemazyre.

Figure 13: Kaplan-Meier Estimate of Duration of Response Based on IRC Assessment According to RECIST v1.1 (Cohort A, Efficacy Evaluable Population)



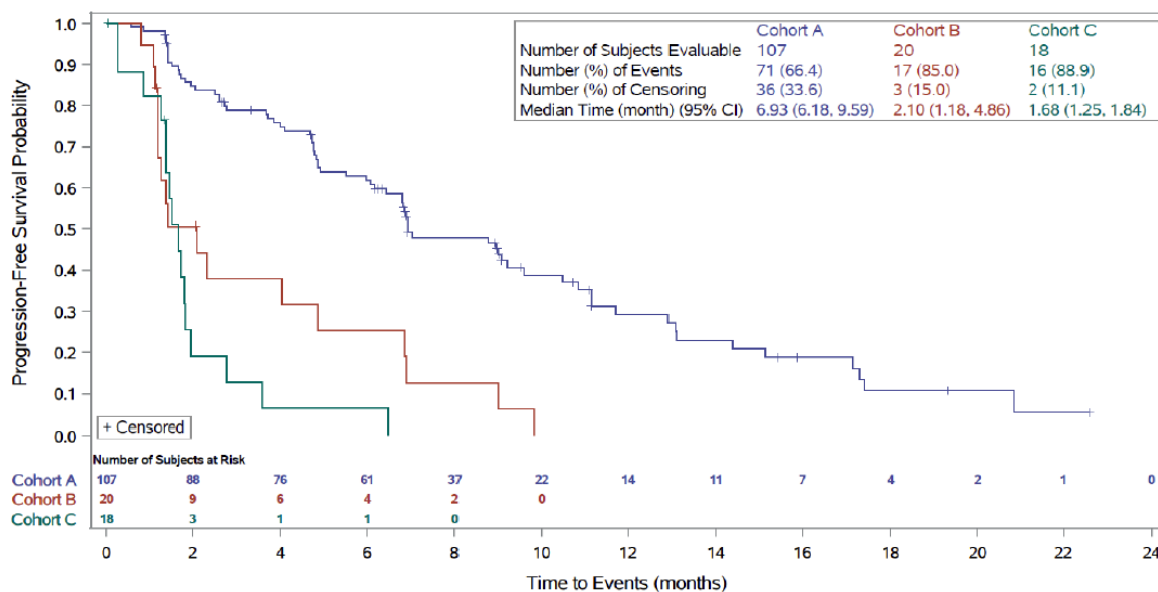
Note: Cohort assignment is based on tumour FGF/FGFR status from the central genomics laboratory: Cohort A = FGFR2 rearrangements or fusions.

Note: Data are from IRC per RECIST v1.1, and complete and partial responses are confirmed.

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi (DoR)

Źródło: EPAR Pemazyre.

Figure 14: Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment According to RECIST v1.1 (Efficacy Evaluable Population)



Note: Cohort determination is based on tumour FGF/FGFR status from central genomics laboratory. Cohort A = FGFR2 rearrangements or fusions; Cohort B = other FGF/FGFR alterations; Cohort C = negative for FGF/FGFR alterations. Note: Data are from IRC per RECIST v1.1.

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (PFS)

Źródło: EPAR Pemazyre.

W badaniu klinicznym dotyczącym pemigatynibu 31,5% pacjentów było w wieku przynajmniej 65 lat, a 7,5% pacjentów było w wieku przynajmniej 75 lat. Nie wykryto żadnej różnicy dotyczącej odpowiedzi w zakresie skuteczności między tymi pacjentami a pacjentami w wieku przynajmniej 75 lat. Nie wykryto żadnej różnicy dotyczącej odpowiedzi w zakresie skuteczności między tymi pacjentami a pacjentami w wieku <65 lat.

Podsumowanie:

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu FIGHT-202 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Jedyni pacjenci, którzy wykazali odpowiedź na leczenie, należeli do kohorty A (ORR=37%). Wynika to z faktu, że pemigatynib jest terapią celowaną, ukierunkowaną na białko FGFR2, a do kohorty A pacjenci zostali przydzieleni na podstawie obecności rearanżacji lub fuzji *FGFR2*, w wyniku których nowotwory tych osób są wrażliwsze na działanie pemigatynibu w porównaniu z guzami pacjentów bez rearanżacji lub fuzji *FGFR2*, którzy stanowili kohorty B i C.

Przy interpretacji wyników dla punktów końcowych opartych na pomiarze czasu do wystąpienia określonego zdarzenia (w kohorcie A: mediana OS=17,48 miesiąca, mediana DoR=8,08 miesiąca, mediana PFS=7,03 miesiąca) należy mieć na uwadze, że brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku z uwagi na prawdopodobnie korzystne rokowanie u pacjentów z rearanżacji lub fuzją *FGFR2*, co może stanowić czynnik zakłócający w badaniu. Niepewność w zakresie wpływu rearanżacji lub fuzji *FGFR2* na wielkość efektu zdrowotnego powoduje, że porównanie go z oszacowanymi korzyściami klinicznymi z badań dotyczących terapii niecelowanych w populacji o nieznanym statusie rearanżacji lub fuzji *FGFR2*, jest obciążone znaczną niepewnością.

Wiarygodne wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania FIGHT-202 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby, również byłoby obciążone znaczną niepewnością. Nie odnaleziono zbieranych prospektywnie danych dotyczących przeżycia pacjentów z RDŹ, które rozróżniałyby subpopulacje chorych na podstawie charakterystyki molekularnej guza, przez co populację kohorty A badania FIGHT-202 i ewentualnej kontroli historycznej byłyby zbyt różnorodne, by porównanie dostarczało wiarygodnych informacji (przede wszystkim z uwagi na prawdopodobnie zakłócający wpływ rearanżacji lub fuzji *FGFR2*). Z kolei dane zbierane retrospektywnie same w sobie obciążone są znacznym ryzykiem błędu systematycznego. Wykorzystanie ich dodatkowo obniżyłoby

pewność wnioskowania na podstawie porównania ich z wynikami badania FIGHT-202, co jako metoda pośrednia nie dostarcza dowodów wysokiej jakości.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Do zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych, które były najczęściej obserwowane w badaniu II fazy FIGHT-202 w kohorcie A (>20%), należały: łysienie (58,9%), hiperfosfatemia (55,1%), biegunka (52,3%), zaburzenia smaku (47,7%) i zmęczenie (44,9%), nudności (40,2%), zaparcia (40,2%), zapalenie jamy ustnej (38,3%), suchość w ustach (38,3%), suchość oka (31,8%), wymioty (30,8%), zmniejszony apetyt (29,9%), ból stawów (29,0%), suchość skóry (25,2%), hipofosfatemia (24,3%), ból kończyn (23,4%), ból pleców (22,4%) i ból brzucha (22,4%). Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które charakteryzują się co najmniej 3. stopniem ciężkości, przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Zdarzenie niepożądane ≥ 3 . stopnia zaistniałe w trakcie leczenia według klasyfikacji MedDRA ($\geq 2\%$ uczestników badania FIGHT-202/ populacji bezpieczeństwa)

Zdarzenie niepożądane, n (%)	Populacja bezpieczeństwa*				
	Kohorta A (N=107)	Kohorta B (N=20)	Kohorta C (N=18)	Nieokreślona (N=1)	Ogółem (N=146)
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3	64 (59,8)	15 (75,0)	13 (72,2)	1 (100,0)	93 (63,7)
Hipofosfatemia	13 (12,1)	3 (15,0)	2 (11,1)	-	18 (12,3)
Ból stawów	7 (6,5)	2 (10,0)	0	-	9 (6,2)
Hiponatremia	3 (2,8)	4 (20,0)	1 (5,6)	-	8 (5,5)
Zapalenie jamy ustnej	8 (7,5)	-	-	-	8 (5,5)
Ból brzucha	5 (4,7)	-	2 (11,1)	-	7 (4,8)
Zmęczenie	4 (3,7)	-	3 (16,7)	-	7 (4,8)
Niedociśnienie	4 (3,7)	2 (10,0)	-	-	6 (4,1)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	6 (5,6)	-	-	-	6 (4,1)
Niedokrwistość	3 (2,8)	1 (5,0)	1 (5,6)	-	5 (3,4)
Wzrost fosfatazy alkalicznej we krwi	3 (2,8)	1 (5,0)	1 (5,6)	-	5 (3,4)
Odwodnienie	3 (2,8)	1 (5,0)	1 (5,6)	-	5 (3,4)
Wzrost aminotransferazy asparaginianowej	3 (2,8)	-	1 (5,6)	-	4 (2,7)
Ból pleców	1 (0,9)	-	3 (16,7)	-	4 (2,7)
Zapalenie dróg żółciowych	3 (2,8)	-	1 (5,6)	-	4 (2,7)
Biegunka	3 (2,8)	-	1 (5,6)	-	4 (2,7)
Nadciśnienie	3 (2,8)	1 (5,0)	-	-	4 (2,7)
Wysięk opłucnowy	1 (0,9)	2 (10,0)	1 (5,6)	-	4 (2,7)
Zakażenie dróg moczowych	3 (2,8)	-	1 (5,6)	-	4 (2,7)
Ostre uszkodzenie nerek	2 (1,9)	-	1 (5,6)	-	3 (2,1)
Wzrost aminotransferazy alaninowej	2 (1,9)	-	1 (5,6)	-	3 (2,1)
Wodobrzusze	2 (1,9)	1 (5,0)	-	-	3 (2,1)
Brak oczekiwanego prawidłowego rozwoju fizjologicznego (ang. failure to thrive)	2 (1,9)	-	1 (5,6)	-	3 (2,1)
Hiperbilirubinemia	3 (2,8)	-	-	-	3 (2,1)
Hiperkalcemia	2 (1,9)	1 (5,0)	-	-	3 (2,1)

Zdarzenie niepożądane, n (%)	Populacja bezpieczeństwa*				
	Kohorta A (N=107)	Kohorta B (N=20)	Kohorta C (N=18)	Nieokreślona (N=1)	Ogółem (N=146)
Mdłości	3 (2,8)	-	-	-	3 (2,1)
Ból kończyn	1 (0,9)	2 (10,0)	-	-	3 (2,1)
Niedrożność jelita cienkiego	2 (1,9)	-	1 (5,6)	-	3 (2,1)
Zmniejszona waga	2 (1,9)	1 (5,0)	-	-	3 (2,1)

*Kohorta A = rearanżacje lub fuzje *FGFR2*; Kohorta B = inne zmiany *FGF/FGFR*; Kohorta C = ujemna dla zmian *FGF/FGFR*; Nieokreślona = nieokreślony status *FGF/FGFR*.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 08.12.2021].

W całej populacji, wśród 13 uczestników (8,9%), u których odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia, jedynymi zdarzeniami, które wystąpiły u więcej niż 1 uczestnika, były niedrożność jelit i ostre uszkodzenie nerek u 2 uczestników (1,4%) każdy. Ostre uszkodzenie nerek i hiperbilirubinemia u jednego uczestnika zostały uznane przez badacza za związane z pemigatynibem.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania (interruption) leczenia pemigatynibem wystąpiły u 62 pacjentów (42,5% badanej populacji bezpieczeństwa). Najczęściej zgłaszane zdarzenia wystąpiły w zakresie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (16,4%): zapalenie jamy ustnej (7,5%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (5,5%), ból stawów (4,8%) i zmęczenie (4,1%).

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 44,5% (65/146) wszystkich pacjentów włączonych do badania FIGHT-202: 40,2% w kohorcie A w porównaniu do 50,0% i 66,7% odpowiednio w kohorcie B i C. Najczęściej zgłaszane zdarzenia (>10%) w całej populacji dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Najczęściej zgłaszanymi poważnymi zdarzeniami (>2%) w kohorcie A była gorączka (4,7%), ból brzucha (3,7%), zapalenie dróg żółciowych (3,7%) i zakaźne zapalenie dróg żółciowych (2,8%).

W opisywanym badaniu 6 przypadków (4,1%) poważnych zdarzeń niepożądanych doprowadziło do zgonu – 3 przypadki w kohorcie A, 2 przypadki w kohorcie B i 1 przypadek w kohorcie C. Zdarzenia te zostały zaklasyfikowane jako zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i infestacje, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Trzy śmiertelne przypadki w kohorcie A były spowodowane niedrożnością dróg żółciowych i brakiem prawidłowego rozwoju fizjologicznego (ang. failure to thrive). Zgodnie z EPAR tylko jedno poważne zdarzenie niepożądane związane z pemigatynibem wiązało się ze zgonem. Był to incydent mózgowo-naczyniowy u uczestnika populacji All Cancer Population (zawiera uczestników z badań INCB 54828-202 (FIGHT-202), -201, -101, -102 oraz INCB 54848-101,-102,-201,-202 i -203, którzy otrzymywali pemigatynib w monoterapii, ale są to populacje z różnymi typami raka). Jednak ocena przyczynowości tego zdarzenia była utrudniona przez współistniejące schorzenie sercowo-naczyniowe (drożny otwór owalny), otyłość i niedoczynność tarczycy.

W zakresie pogorszenia parametrów chemicznych zaistniałych w trakcie leczenia najczęściej zgłaszanymi (≥30%) w kohorcie A były: zwiększenie stężenia kreatyniny (99,1%), zmniejszenie stężenia fosforanów (74,8%), zwiększenie aktywności ALT (aminotransferazy alaninowej; 44,9%), zwiększenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej; 43,0%), wzrost wapnia (46,7%), wzrost ALP (fosfatazy alkalicznej; 40,2%), wzrost glukozy (38,3%), spadek sodu (32,7%), wzrost moczanów (32,7%) i zmniejszenie poziomu albuminy (30,8%).

Działania niepożądane wg ChPL Pemazyre

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperfosfatemia (60,5%), łysienie (49,7%), biegunka (46,9%), toksyczny wpływ na paznokcie (44,9%), zmęczenie (43,5%), nudności (41,5%), opaczne odczuwanie smaku (40,8%), zapalenie jamy ustnej (37,4%), zaparcie (36,7%), suchość w jamie ustnej (34,0%), zespół suchego oka (27,9%), ból stawów (25,9%), hipofosfatemia (23,1%), suchość skóry (21,8%) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (16,3%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hiponatremia (2,0%) i podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi (1,4%). Żadne ciężkie działanie niepożądane nie doprowadziło do zmniejszenia dawki pemigatynibu. Jedno ciężkie działanie niepożądane – hiponatremia (0,7%) – doprowadziło do wstrzymania podawania. Jedno ciężkie działanie niepożądane – podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi (0,7%) – doprowadziło do zakończenia podawania.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi dotyczącymi zaburzeń oka były odwarstwienie siatkówki (0,7%), forma nietętnicza przedniej neuropatii niedokrwiennej nerwu wzrokowego (0,7%) i zamknięcie tętnicy siatkówki (0,7%). Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Działania niepożądane leku Pemazyre wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiponatremia, hiperfosfatemia ^a , hipofosfatemia ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Opaczne odczuwanie smaku
Zaburzenia oka	Bardzo często	Suchość oczu
	Często	Surowicze odwarstwienie siatkówki ^c , zapalenie rogówki punkcikowate, niewyraźne widzenie, nieprawidłowy wzrost rzęs
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zaparcie, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, toksyczny wpływ na paznokcie ^d , łysienie, suchość skóry
	Często	Nieprawidłowy wzrost włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi

^a W tym hiperfosfatemia i podwyższenie stężenia fosforu we krwi.

^b W tym hipofosfatemia i obniżenie stężenia fosforu we krwi.

^c W tym surowicze odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, pogrubienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, fałdy naczyniówkowo-siatkówkowe, blizna naczyniówkowo-siatkówkowa oraz zwyrodnienie plamki.

^d W tym toksyczny wpływ na paznokcie, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienie paznokci, dystrofia paznokci, przerost paznokci, powstawanie bruzd na paznokciach, zakażenia paznokci, onychalgia, łamliwość paznokci, onycholiza, onychomadeza, onychomykoza zanokcica.

Źródło: ChPL Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.12.2021].

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Pemazyre

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Pemazyre.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Szczegółowe zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, udzielonego w procedurze dopuszczenia warunkowego:

- W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pemazyre u osób dorosłych w ocenianym wskazaniu, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć końcowe wyniki badania FIGHT-202 (INCB 54828-202) – badania fazy II oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pemegatynibu u osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym albo nieresekcyjnym

rakiem dróg żółciowych obejmującym translokacje *FGFR2*, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem (termin: grudzień 2021 r.).

- W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pemazyre u osób dorosłych w ocenianym wskazaniu, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć wyniki badania FIGHT-302 (INCB 54828-302) – badania fazy III oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pemigatynibu w porównaniu z gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w ramach chemioterapii w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z rearanżacji *FGFR2* (termin: grudzień 2026 r.).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 13.12.2021 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pemazyre. Zidentyfikowano 174 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 142 ciężkie (z czego 33 były śmiertelne). Najczęściej występowały (>10): zabiegi chirurgiczne i medyczne (72, m.in. hospitalizacja (35), przerwane leczenie (17), opieka hospicyjna (16)), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (58, m.in. śmierć (31), progresja choroby (5)), badania diagnostyczne (19, m.in. obniżenie hemoglobiny (3)), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (18, m.in. biegunka (5), suchość w ustach (4), wymioty (3)), infekcje i infestacje (16, m.in. infekcje (3), infekcje układu moczowego (3), sepsa (2)), zaburzenia układu nerwowego (12, m.in. neuropatia obwodowa (3)), zaburzenia układu krwionośnego (11, m.in. niedociśnienie (6), zakrzepica (4)).

W bazie VigiAccess (stan na dzień 13.12.2021 r.) prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o 190 przypadkach działań niepożądanych. Najczęściej odnotowywano (>10): zdarzenia związane z chirurgicznymi i medycznymi zabiegami (72: hospitalizacja (35), przerwane leczenie (17), opieka hospicyjna (16)), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (63: śmierć (30), zmęczenie (7)), badania diagnostyczne (21: obniżenie stężenia fosforu we krwi (3), obniżenie hemoglobiny (3)), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (20: biegunka (6), suchość w ustach (6), zaparcie (5)), infekcje i infestacje (18), zaburzenia układu nerwowego (14), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (13), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (12) oraz zaburzenia oka, zaburzenia układu krwionośnego, urazy, zatrucia lub komplikacje proceduralne – 10 przypadków każde.

W bazie EudraVigilance (stan na dzień 15.12.2021 r.) odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 18 chorych (45 przypadków), w tym 35 działań ciężkich. Najczęściej odnotowywane przypadki działań niepożądanych (w nawiasach podano wartość dla ciężkich działań): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – 8 (4), zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 5 (4), zaburzenia układu krwionośnego – 4 (4), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – 4 (4), zaburzenia oka 4 (3), badania diagnostyczne – 3 (3), zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 3 (3), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 3 (2).

Podsumowanie:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania FIGHT-202 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 100% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszało 91,8% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 44,5% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 42,5% badanej populacji bezpieczeństwa. U 13 uczestników (8,9%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie pemigatynibem.

Większość zdarzeń niepożądanych związana była z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania.

Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia, jednak brak jest dostępnych wyników oceniających jakość życia pacjentów stosujących pemigatynib.

Profil zgłaszanych w FDA, EudraVigilance i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym

W przypadku badania fazy drugiej, takiego jak FIGHT-202, wiarygodne wnioskowanie jest ograniczone ze względu na brak możliwości porównania profilu zdarzeń niepożądanych z grupą kontrolną.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania FIGHT-202 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 100% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszało 91,8% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 44,5% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 42,5% badanej populacji bezpieczeństwa. U 13 uczestników (8,9%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie

pemigatynibem. Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu FIGHT-202 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Jedyni pacjenci w badaniu, którzy wykazali odpowiedź na leczenie, należeli do kohorty A (ORR=37%). Wynika to z mechanizmu działania pemigatynibu. Oceniana technologia jest terapią celowaną, ukierunkowaną na guzy z rearanżacji lub fuzją *FGFR2*, która zwiększa ich wrażliwość na leczenie. Obecność rearanżacji lub fuzji *FGFR2* stanowiła kryterium przydziału do kohorty A.

Przy interpretacji wyników dla punktów końcowych opartych na pomiarze czasu do wystąpienia określonego zdarzenia (w kohorcie A: mediana OS=17,48 miesiąca, mediana DoR=8,08 miesiąca, mediana PFS=7,03 miesiąca) należy mieć na uwadze, że brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku z uwagi na prawdopodobnie korzystne rokowanie u pacjentów z rearanżacji lub fuzją *FGFR2*, co może stanowić czynnik zakłócający w badaniu. Niepewność w zakresie wpływu rearanżacji *FGFR2* na wielkość efektu zdrowotnego powoduje, że porównanie go z oszacowanymi korzyściami klinicznymi z badań dotyczących terapii niecelowanych w populacji o nieznanym statusie rearanżacji lub fuzji *FGFR2*, jest obarczone znaczną niepewnością.

Również oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do przedmiotowej populacji.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka to 13,5 mg pemigatynibu przyjmowana raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku.”
- Leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. Na podstawie badania rejestracyjnego FIGHT-202 oszacowana przez AOTMiT wartość oczekiwana PFS wynosi 44 tygodnie (zob. rozdział 7.3).
- Zgodnie z ChPL uwzględniono możliwość obniżenia dawki leku z 13,5 mg do 9 mg lub 4,5 mg na dobę: „W przypadku toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki, albo wstrzymanie podawania produktu. Leczenie należy trwale przerwać, jeżeli pacjent nie toleruje dawki 4,5 mg pemigatynibu raz na dobę.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Pemazyre, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj. 11.01.2021 r., dane o cenie Pemazyre były dostępne dla [redacted]. Dostępna cena była ceną hurtową netto, którą przeliczono na cenę hurtową brutto, stosując 8% VAT.
- Ze względu na politykę cenową producenta Pemazyre, który ustalił jednakową cenę za opakowanie leku bez względu na zawartość substancji czynnej, w analizie ekonomicznej oparto się na koszcie 1 tabletki.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, [redacted] na złote polskie, użyto średniego kursu walut NBP z dnia 21.01.2022 r., wynoszącego [redacted] (Tabela nr 014/A/NBP/2022).

7.2.2. Wyniki

Tabela 18. Oszacowanie kosztów terapii jednego pacjenta

Okres leczenia	Wariant terapii modyfikacja dawki	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka substancji czynnej na cykl	Liczba cykli w okresie roku/PFS	Dawka roczna substancja	Cena za 1 mg	Koszt na rok/PFS
Jednostka	-	[dni]	-	[mg]	[mg]	-	[mg]	[PLN]	[PLN]
Terapia roczna 1. rok	Dawka podstawowa	21	14	13,5	189	17,57	3 321	[redacted]	[redacted]
	Pierwsze zmniejszenie dawki	21	14	9,0	126	17,57	2 214	[redacted]	[redacted]
	Drugie zmniejszenie dawki	21	14	4,5	63	17,57	1 107	[redacted]	[redacted]
Terapia roczna 2. rok	Dawka podstawowa	21	14	13,5	189	17,43	3 294	[redacted]	[redacted]
	Pierwsze zmniejszenie dawki	21	14	9,0	126	17,43	2 196	[redacted]	[redacted]
	Drugie zmniejszenie dawki	21	14	4,5	63	17,43	1 098	[redacted]	[redacted]
Terapia roczna średnia	Dawka podstawowa	21	14	13,5	189	17,50	3 308	[redacted]	[redacted]
	Pierwsze zmniejszenie dawki	21	14	9,0	126	17,50	2 205	[redacted]	[redacted]
	Drugie zmniejszenie dawki	21	14	4,5	63	17,50	1 103	[redacted]	[redacted]

Okres leczenia	Wariant terapii modyfikacja dawki	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka substancji czynnej na cykl	Liczba cykli w okresie roku/PFS	Dawka roczna substancja	Cena za 1 mg	Koszt na rok/PFS
Jednostka	-	[dni]	-	[mg]	[mg]	-	[mg]	[PLN]	[PLN]
Terapia w okresie PFS	Dawka podstawowa	21	14	13,5	189	15,00	2 835		
	Pierwsze zmniejszenie dawki	21	14	9,0	126	15,00	1 890		
	Drugie zmniejszenie dawki	21	14	4,5	63	15,00	945		

Źródło: Opracowanie własne.

Na podstawie uzyskanych wyników widać, że koszt terapii nie zależy od dawki leku tylko od przyjętej przez pacjenta liczby tabletek, czyli czasu terapii, co wynika z polityki cenowej producenta.

7.2.3. Podsumowanie

Średni roczny koszt terapii wynosi [] i nie zależy od dawki. Ze względu na to, że oszacowana wartość oczekiwana PFS jest krótsza niż rok (44 tygodnie) wydaje się, że ten okres powinien być odniesieniem dla ustalenia kosztu terapii, który wynosi [].

7.3 Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakoś życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Przyjętym estymatorem wartości oczekiwanej dla czasu do wystąpienia progresji choroby jest średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS z badania rejestracyjnego.
- Wartość oczekiwaną PFS oszacowano na podstawie parametru b dla trendu wykładniczego (wyznaczonego z dwóch punktów czasowych z badania rejestracyjnego, przy założeniu prawoskośnego rozkładu prawdopodobieństw).

Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Pemazyre założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 13,5 mg pemigatynibu raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania wg ChPL Pemazyre.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Pemazyre pochodzi z bazy EURIPID.
- W ramach istotnych kosztów dodatkowych uwzględniono koszt badania genetycznego niezbędnego do potwierdzenia fuzji albo rearanżacji receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na to, że nie jest on refundowany w ocenianym wskazaniu.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. [], inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla mediany PFS.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii

Założenia dla kosztów badań genetycznych:

- Zgodnie z informacjami dotyczącymi procesu kwalifikacji pacjentów do badania rejestracyjnego, spośród 1 206 osób poddanych centralnemu wstępnemu badaniu przesiewowemu pod kątem statusu *FGF/FGFR* przy użyciu FoundationOne (sekwencjonowanie NGS), jedynie 61 pacjentów mogło zostać włączonych do badania klinicznego. Na tej podstawie założono, że zakwalifikowanie 1 pacjenta do stosowania ocenianej technologii wymaga przebadania pod kątem statusu *FGF/FGFR* ok. 20 pacjentów.
- Ze względu na to, że wykorzystana w badaniu rejestracyjnym metoda sekwencjonowania NGS jest objęta refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych (ICD-10: C15–C20, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57, C61, C64, C67, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C78.6, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 – z rozszerzeniami do pięciu znaków) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, za cenę badania przyjęto wartość punktową produktu rozliczeniowego: Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005003) w wysokości 2 434 pkt. Przyjmując, że 1 pkt wynosi ok. 1 PLN, cena za badanie genetyczne wyniesie 2 434 PLN.

7.3.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Mediana PFS (95% CI) [lata]	0,59 (0,51; 0,87)	EPAR Pemazyre
Dawka pemigatynibu na podanie [mg]	13,5	ChPL Pemazyre
Liczba tabletek na 1 podanie	1	ChPL Pemazyre
Cykl leczenia pemigatynibem [dni]	21	ChPL Pemazyre
Liczba podań/tabletek pemigatynibu w cyklu leczenia [szt.]	14	ChPL Pemazyre
Liczba podań/tabletek pemigatynibu w roku [szt.]	245	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Pemazyre
Cena za 1 tabletkę pemigatynibu [PLN]		Baza EURIPID
Próg opłacalności kosztowej (3 x PKB) [PLN/QALY]	166 758	GUS
Liczba pacjentów, których należy poddać badaniu genetycznemu w celu zakwalifikowania 1 pacjenta do leczenia pemigatynibem	20	Abou-Alfa 2020
Cena badania genetycznego [PLN]	2 434	Zarządzenie 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ

Źródło: Opracowanie własne.

7.3.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 20) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

Tabela 20. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	1,26	0	1,26
Oczekiwany	0,85	0	0,85
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	0,73	0	0,73

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Pemazyre (łącznie z badaniem genetycznym), w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów (również łącznie z badaniem genetycznym) uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów terapii (łącznie z badaniem genetycznym)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)			
Średni (cena podstawowa leku)			
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)			

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 22. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS=0,85)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)			
Oczekiwany (cena podstawowa leku)			
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)			

Źródło: Opracowanie własne.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 166 758 PLN.

Tabela 23. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne.

Podsumowanie:

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,85 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 1,26 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 0,73 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [REDACTED].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED] w horyzoncie dożywotnim i [REDACTED].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [REDACTED] w horyzoncie dożywotnim [REDACTED].

7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Pemazyre w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 06.12.2021 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Pemazyre, pemigatinib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- 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>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W ramach przeglądu bazy Medline zidentyfikowano 0 analiz. W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego odnaleziono 2 analizy ekonomiczne efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA) i jedną ocenę podsumowania kosztów leczenia pemigatynibem. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2021, https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0252%20Pemazyre%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%202021_for%20posting.pdf</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z wcześniej leczonym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2, zgodnie z proponowanym wskazaniem Health Canada.</p> <p>Typ analizy: CEA (model typu „partitioned survival”).</p> <p>Perspektywa: kanadyjskiego płatnika.</p> <p>Horyzont: dożywni (20 lat).</p> <p>Dyskontowanie: b.d.</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie rejestracyjne FIGHT-202 oraz MAIC przeprowadzone przez sponsora (badanie ABC-06; mFOLFOX + ASC vs. ASC).</p> <p>Próg opłacalności: 50 tys. CAD.</p> <p>Dostępne podsumowanie raportu farmakoekonomicznego przy rekomendacji refundacyjnej CADTH.</p>	<p>Pemigatynib vs. ASC</p> <p>Pemigatynib vs. mFOLFOX + ASC</p>	<p>Brak dostępnych wyników analizy sponsora.</p> <p><u>Oszacowanie z reanalizy CADTH:</u></p> <p><i>Pemigatynib vs. ASC</i> ICER: 252 718 CAD/QALY (≈811 452 PLN*/QALY).</p> <p><i>Pemigatynib vs. mFOLFOX + ASC</i> ICER: 261 226 CAD/QALY (≈838 771 PLN*/QALY).</p> <p>Brak dostępnych wyników dotyczących inkrementalnego efektu zdrowotnego oraz inkrementalnego kosztu.</p> <p>Ze względu na wysoce niepewny charakter danych pochodzących z MAIC, CADTH nie było w stanie przeprowadzić analizy wariantu podstawowego. Zamiast tego przeprowadzono ponowną analizę, w której wykorzystano bardziej odpowiednie założenia, chociaż CADTH zauważa, że oszacowana w tej analizie wielkość korzyści obserwowanych z pemigatynibu może być przeszacowana.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, I https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9204725917</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z wcześniej leczonym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2.</p> <p>Typ analizy: CEA (model typu „partitioned survival”).</p> <p>Perspektywa: płatnik publicznego National Health Service i Personal Social Services.</p> <p>Horyzont: dożywni (40 lat), przy uwzględnieniu tygodniowych cykli.</p> <p>Dyskontowanie: 3,5%/rok (koszty i wyki).</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie rejestracyjne FIGHT-202 oraz MAIC przeprowadzone przez sponsora (badanie ABC-06; mFOLFOX + ASC vs. ASC).</p> <p>Próg opłacalności: 50 tys. GBP.</p> <p>Dostępne podsumowanie raportu farmakoekonomicznego przy rekomendacji refundacyjnej NICE.</p>	<p>Pemigatynib vs. ASC</p> <p>Pemigatynib vs. mFOLFOX + ASC</p>	<p><u>Oszacowanie wnioskodawcy:</u></p> <p><i>Pemigatynib vs. ASC</i> Zyskane lata życia w ramieniu ASC: 0,60 LYG; Zyskane lata życia w ramieniu PEM: 2,44 LYG; Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 1,84 LYG; Inkrementalny efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość: dane objęte tajemnicą przedsiębiorstwa; Inkrementalny koszt: dane objęte tajemnicą przedsiębiorstwa; ICER: 45 029 GBP/QALY (≈243 598 PLN*/QALY).</p> <p><i>Pemigatynib vs. mFOLFOX + ASC</i> Zyskane lata życia w ramieniu mFOLFOX + ASC: 0,66 LYG; Zyskane lata życia w ramieniu PEM: 2,44 LYG; Inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia: 1,8 LYG; Inkrementalny efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość: dane objęte tajemnicą przedsiębiorstwa; Inkrementalny koszt: dane objęte tajemnicą przedsiębiorstwa; ICER: 42 076 GBP/QALY (≈227 623 PLN*/QALY).</p> <p><u>Oszacowanie NICE (AMC1):</u></p> <p><i>Pemigatynib vs. ASC</i> ICER: 52 741 GBP/QALY (≈285 318 PLN*/QALY);</p> <p><i>Pemigatynib vs. mFOLFOX + ASC</i> ICER: 49 996 GBP/QALY (≈270 468 PLN*/QALY);</p> <p><u>Dodatkowe oszacowania:</u></p> <p>Preferowanymi założeniami komisji oceniającej do podejmowania decyzji na drugim posiedzeniu było wykorzystanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezależnie dopasowanych modeli do ramion; • krzywej log-logistycznej do ekstrapolacji długoterminowego przeżycia całkowitego po zastosowaniu pemigatynibu.

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p>Przy zastosowaniu tych preferowanych założeń, ICER wyniósł od 44 354 do 45 010 GBP/QALY ($\approx 239\,946\text{--}243\,495$ PLN*/QALY) w porównaniu z samym ASC oraz od 45 051 do 45 808 GBP/QALY ($\approx 243\,717\text{--}247\,812$ PLN*/QALY) w porównaniu z mFOLFOX+ASC. Wg oszacowań AMC1 odpowiednio: 51 912–52 691 GBP/QALY ($\approx 280\,834\text{--}285\,048$ PLN*/QALY) oraz 53 612–54 528 GBP/QALY ($\approx 290\,030\text{--}294\,986$ PLN*/QALY). Wartość ICER zależała od tego, czy dane z badania FIGHT-202 zostały skorygowane o dane z badania ABC-06 dotyczące mFOLFOX+ASC lub samego ASC.</p> <p>Inne scenariusze, w tym zastosowanie uogólnionej krzywej gamma do ekstrapolacji długoterminowego przeżycia po zastosowaniu pemigatynibu, skutkowały wyższymi wartościami ICER.</p>

ACM1 – pierwsze posiedzenie komisji oceniającej (ang. appraisal committee meeting), ASC – Aktywna kontrola objawów (ang. active symptom control), MAIC – skorygowane porównanie pośrednie (ang. matching-adjusted indirect comparison).

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 07.12.2021 r., wynoszącym: 1,00 CAD=3,2109 PLN; 1,00 GBP=5,4098 PLN; 236/A/NBP/2021.

Źródło: Opracowanie własne.

Dodatkowo odnaleziono ocenę IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) podsumowania kosztów przygotowanego przez sponsora. Firma obliczyła roczne koszty terapii pemigatynibem na jednego pacjenta w wysokości 153 488,95 EUR ($\approx 705\,911$ PLN; zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 07.12.2021 r., wynoszącym: 1 EUR=4,5991 PLN; 236/A/NBP/2021). Obejmują one koszty leku (17 zakończonych cykli z 238 dniami leczenia; 152 855,13 EUR $\approx 702\,996$ PLN) oraz koszty dodatkowo wymaganych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (w tym m.in: określenie statusu FGFR2, badania okulistyczne, optyczną koherentną tomografię oczu, kontrolę poziomu fosforanów we krwi; 633,82 EUR $\approx 2\,915$ PLN). IQWiG uznało za wiarygodne informacje dostarczone przez firmę na temat kosztów terapii. Roczne koszty pemigatynibu na jednego pacjenta oszacowane przez IQWiG wyniosły 156 451,75 EUR ($\approx 719\,537$ PLN; 17,4 cykli z 243,6 dniami leczenia). W ramach dodatkowo wymaganych świadczeń uwzględniono określenie statusu FGFR2, badania okulistyczne, optyczną koherentną tomografię w diagnostyce prawego i lewego oka, które wyniosły razem 586,26–594,7 EUR ($\approx 2\,696\text{--}2\,735$ PLN; w zależności od rodzaju badań okulistycznych) rocznie, przy czym należy pamiętać, że koszty określenia statusu FGFR2 są ponoszone tylko raz przed rozpoczęciem leczenia.

Podsumowanie:

W związku z dużymi ograniczeniami założeń i danych wejściowych do modeli farmakoekonomicznych przedstawionych w dokumentacji wnioskodawcy w Kanadzie i Wielkiej Brytanii, analitycy Agencji odstąpili od ich adaptacji do polskich warunków.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii pemigatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,85 (10,14 mies.).

W opinii analityków Agencji przedstawione przez firmę wyliczenia, dotyczące efektu zdrowotnego ocenianej technologii, wydają się przeszacowane.

Przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne przez zagraniczne agencje HTA wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii (NICE: ICER w wysokości ok. 275 tys.–285 tys. PLN/QALY, przy progu opłacalności ok. 270 tys. PLN; CADTH: ICER w wysokości ok. 810 tys.–840 tys. PLN/QALY, przy progu: ok. 161 tys. PLN).

7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Pemazyre (pemigatynib) w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, 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>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29.11.2021 r., 06.12.2021 r. oraz 20.01.2022 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: Pemazyre, pemigatynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjne, w tym 2 pozytywne, 1 częściowo pozytywną (pozytywna warunkowa), 1 wstępnie negatywną. W Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE, a w Szkocji postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2021, Kanada, https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0252%20Pemazyre%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%202021%20posting.pdf	W terapii osób dorosłych z wcześniej leczonym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA) z fuzją a bo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2).	negatywna	Zalecenie wstępne opublikowane w celu uzyskania opinii interesariuszy (do 16.12.2021 r.) Treść: Komitet The pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) zaleca, aby pemigatynib nie był refundowany w terapii osób dorosłych z wcześniej leczonym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA) z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2). Uzasadnienie: W jednym jednoramiennym, otwartym badaniu II fazy (FIGHT-202) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pemigatynibu w kohorcie pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym lub nieoperacyjnym CCA z fuzją albo rearanżacją FGFR2, u których poprzednie leczenie nie powiodło się (N=107). Chociaż 35,5% (95% CI: 26,50 do 45,35) pacjentów wykazało obiektywną odpowiedź (pierwszorzędowy punkt końcowy), istniał wysoki stopień niepewności co do wielkości korzyści klinicznej bezpośrednio przypisywanej pemigatynibowi ze względu na ograniczenia związane z projektem badania. Ponadto, ze względu na jednoramienny charakter badania, potencjalna korzyść kliniczna pemigatynibu w porównaniu z innymi odpowiednimi opcjami leczenia jest nieznaną. Sponsor przedstawił pośrednie porównanie leczenia (ITC) pemigatynibu z odpowiednim leczeniem porównawczym w Kanadzie (FOLFOX), ale istniały istotne ograniczenia analizy i nie można było wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących porównania skuteczności w odniesieniu do wyników przeżycia (np. PFS i OS). Pacjenci zidentyfikowali potrzebę leczenia, które poprawia odpowiedź guza,

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>opóźnia progresję choroby i poprawia jakość życia, ale pERC nie było pewne, czy pemigatyn b spełnia tę potrzebę, biorąc pod uwagę ograniczenia związane z przeanalizowanymi danymi.</p> <p>Podczas gdy pERC uznał rzadkość CCA FGFR2-dodatnie i niezaspokojoną potrzebę bardziej skutecznych opcji leczenia u pacjentów z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA FGFR2-dodatnie, pERC stwierdził, że nie ma wystarczających dowodów na to, że pemigatyn b spełnia tę potrzebę.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2021, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7906/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_TrG.pdf</p>	<p>W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym a bo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją a bo rearanżacją receptora czynn ka wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Treść: Na posiedzeniu w dniu 7 października 2021 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną pemigatynib we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym a bo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (BAnz AT 10.11.2021 B1).</p> <p>Uzasadnienie: Pemigatynib został zarejestrowany jako produkt leczniczy do leczenia chorób rzadkich zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie leków sierocych. Zgodnie z § 35a ust. 1 pkt 11 księgi V niemieckiego kodeksu socjalnego (Sozialgesetzbuch, SGB V), dodatkową korzyść sierociego produktu leczniczego uznaje się za udowodnioną na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zwolnienie z przeprowadzenia oceny korzyści terapeutycznych nie dotyczy leków sierocych, dla których roczna wartość sprzedaży jest wyższa niż 50 mln EUR, zatem zakres dodatkowych korzyści pemigatynibu został oceniony przez G-BA na podstawie badań rejestracyjnych leku. Dodatkowo G-BA zleciło IQWiG ocenę dokumentacji firmy w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej oraz kosztów terapii w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (gesetzliche Krankenversicherung, GKV).</p> <p>Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących pemigatynibu: Podsumowując, istnieje przypuszczenie dotyczące niewymiernych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ich ilościowe określenie.</p>
<p>Haute Autorité de Santé, HAS, 2021, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19165_PEMAZYRE_PIC_IN_S_AvisDef_CT19165.pdf</p>	<p>W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym a bo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją a bo rearanżacją receptora czynn ka wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.</p>	<p>pozytywna warunkowa</p>	<p>Treść: Dopuszczenie do refundacji wyłącznie w podgrupie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrzwartrobowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu receptora czynn ka wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których nastąpiła progresja po co najmniej jednej linii leczenia systemowego i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX.</p> <p>Nie zaleca się refundacji w innych sytuacjach. Proponowana stawka zwrotu kosztów: 100%.</p> <p>Uzasadnienie: Rzeczywista korzyść kliniczna (Service Médical Rendu, SMR)*: NISKA w podgrupie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrzwartrobowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których nastąpiła progresja po co najmniej jednej linii leczenia systemowego i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX. NIEWYSTARCZAJĄCA, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych w odniesieniu do dostępnych</p>

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>terapii dla pozostałej części populacji objętej wskazaniem z pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Kliniczna wartość dodana (Amélioration du service médical rendu, ASMR)**: W zakresie refundacji wybranym przez Komisję Pemazyre nie stanowi klinicznej wartości dodanej w obecnej strategii terapeutycznej (poziom V).</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> – dane z jednej z trzech kohort w nieporównawczym badaniu II fazy, w którym porównanie z chemioterapią FOLFOX było możliwe w momencie prowadzenia badania, – potrzebę zdrowotną częściowo objętą zakresem wskazania, ale w mniejszym stopniu w przypadku braku kwalifikacji do protokołu FOLFOX, – zwiększoną toksyczność, zwłaszcza częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) stopnia ≥ 3 wynoszącą 59,8% i poważnych AEs wynoszącą 40,2%. Ponadto, wystąpienie surowiczego odwarstwienia siatkówki i hiperfosfatemii zostało określone jako istotne ryzyko w Planie Zarządzania Ryzykiem. <p>Rada uważa, że produkt leczniczy Pemazyre nie stanowi klinicznej wartości dodanej (ASMR V) w leczeniu podgrupy pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrztrętrowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX.</p> <p>Pemazyre (pemigatynib) prawdopodobnie nie będzie miał żadnego wpływu na zdrowie publiczne.</p> <p>*Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) produktu leczniczego opisuje jego korzyść przede wszystkim pod względem skuteczności klinicznej i ciężkości leczonego schorzenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia SMR, która może być wysoka, umiarkowana, niska lub niewystarczająca, aby produkt leczniczy mógł być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>**Kliniczna wartość dodana (ASMR) odpowiada klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia poziom ASMR od I (istotna) do IV (nieznacząca). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej”) oznacza „brak poprawy klinicznej”.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, II Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/documents/final-appraisal-determination-document-2</p>	<p>W leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją a bo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym.</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Treść: Pemigatyn b jest rekomendowany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją receptora 2 czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR2), u których wystąpiła progresja po leczeniu systemowym. Jest on zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarcza pemigatyn b zgodnie z umową handlową</p> <p>Uzasadnienie: Obecne leczenie zaawansowanego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, który uległ progresji po leczeniu systemowym, polega na kontrolowaniu objawów, z zastosowaniem lub bez zmodyfikowanej chemioterapii kwasem folinowym, 5-fluorouracylem i oksaliplatyną (mFOLFOX).</p> <p>Dane kliniczne z 1 badania sugerują, że pemigatynib może być skuteczniejszy niż obecnie stosowane leczenie. Nie jest to pewne, ponieważ w badaniu nie</p>

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>porównywano bezpośrednio pemigatynibu z leczeniem objawowym lub chemioterapią mFOLFOX. Nowotwór ten jest jednak rzadki. Oznacza to, że liczba osób, które mogłyby wziąć udział w badaniu jest niewielka, co utrudnia zebranie solidnych danych porównawczych. W związku z tym niepewność jest uznana za dopuszczalną.</p> <p>Pemigatyn b spełnia kryteria NICE dla leczenia przedłużającego życie u schyłku życia. Szacunki dotyczące efektywności kosztowej są niepewne, ale prawdopodobnie mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym zaleca się stosowanie pemigatyn bu.</p>
<p>All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, 2021 Walia, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pemigatinib-pemazyre/</p>	<p>W leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją a bo rearanżacją receptora czynn ka wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.</p>	<p>odstąpiono od oceny</p>	<p>Walijscy ministrowie wydali zalecenia dla NHS w Walii dotyczące wdrażania wytycznych NICE w sprawie oceny technologii. Kiedy ocena technologii NICE zaleca stosowanie leku lub terapii, lub innej technologii, NHS w Walii musi z reguły zapewnić środki finansowe i zasoby w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji dokumentu zawierającego ostateczną ocenę.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium, SMC, 2021, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pemigatinib-pemazyre-full-smc2399/</p>	<p>W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym a bo przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA) z fuzją a bo rearanżacją receptora czynn ka wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.</p>	<p>w trakcie</p>	<p>Planowany termin publikacji: 14.02.2022 r.</p>

Źródło: Opracowanie własne.

Podsumowanie:

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na rzadkość choroby i w związku z tym ograniczone metody jej leczenia, szczególnie w drugiej i kolejnych liniach postępowania terapeutycznego. Sugeruje się, że pemigatynib może częściowo odpowiadać na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tym zakresie. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niską jakość badania rejestracyjnego prowadzonego metodą otwartej próby bez komparatora oraz brak dowodów potwierdzających wyższość pemigatynibu nad opcjami alternatywnymi, co utrudnia wnioskowanie o korzyściach klinicznych ocenianej technologii i jej opłacalności kosztowej. Zdaniem HAS producent miał możliwość przeprowadzenia badania kontrolowanego.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Pemazyre.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii pemigatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,85 (ok. 10 mies.).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie zawyżać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio pemigatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy ABC-06, gdzie porównywano skuteczność mFOLFOX + ASC z samym ASC u osób z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, wcześniej leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny (gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną), wykorzystanym przez wnioskodawcę w analizach (CADTH i NICE) do porównania tych terapii do pemigatynibu, mediana PFS w grupie mFOLFOX + ASC wyniosła 4 mies. (95% CI: 3,2–5,0). Pomimo, że populacja badana nie miała określonego statusu mutacji FGFR2, który może być ważnym czynnikiem prognostycznym całkowitego przeżycia, NICE uznał, że dane pochodzące z badania ABC-06 są najodpowiedniejsze do podejmowania decyzji.

Przyjmując, że estymatorem wartości oczekiwanej dla PFS może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany oraz uwzględniając analogiczne założenia z rozdziału 7.3.1, LY w ramieniu komparatora (mFOLFOX + ASC) mogą wynieść ok. 0,48 (ok. 6 mies.). W związku z powyższym należy oczekiwać, że inkrementalny efekt w postaci zyskanych lat życia byłby niższy niż oszacowane zyskane lata życia dla interwencji w niniejszym opracowaniu.

W przypadku regorafenibu, który również był wskazywany w wytycznych klinicznych jako ewentualny komparator dla pemigatynibu (nierefundowany w Polsce), medianę PFS osiągnięto w badaniu REACHIN (wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie fazy II), zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności regorafenibu u pacjentów z nieresekcyjnym/przerzutowym rakiem dróg żółciowych, u których doszło do progresji po chemioterapii gemcytabiną/platyną (cisplatyna lub oksaliplatyna, w pierwszej lub kolejnych liniach), bez względu na mutacje genowe. Mediana PFS wyniosła 3 miesiące (95% CI: 2,3–4,9) w ramieniu regorafenibu + BSC i 1,5 miesiąca w ramieniu placebo + BSC (95% CI: 1,2–2,0), HR=0,49 (95% CI: 0,29–0,81; p=0,004). Ponownie szacując średnią PFS na podstawie mediany PFS (przy wykorzystaniu trendu wykładniczego wyznaczonego z dwóch punktów czasowych i założeniu prawoskośnego rozkładu prawdopodobieństw), LY w grupie interwencji mogą wynieść 0,36, natomiast w grupie placebo 0,18. Potwierdza to, że porównując pemigatynib do ASC/BSC lub placebo należy spodziewać się niższego efektu niż oszacowany.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

[redacted] (NICE: ICER w wysokości ok. 275 tys.–285 tys. PLN/QALY, przy progu opłacalności ok. 270 tys. PLN; CADTH: ICER w wysokości ok. 810 tys.–840 tys. PLN/QALY, przy progu: ok. 161 tys. PLN).

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Niemczech i Wielkiej Brytanii pemigatynib uzyskał pozytywne oceny, we Francji może być refundowany pod warunkiem zawężenia populacji docelowej do pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii FOLFOX, w Kanadzie wstępna rekomendacja jest negatywna, w Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE, natomiast w Szkocji postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.
- Brak dostępnego protokołu badania.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 61% i 39%).

8.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Osoby dorosłe z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacji receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym:

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- Inne punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) – wskaźnik definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1;
 - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) – wskaźnik definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) – wskaźnik definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym:

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 17,5;
- Istotna klinicznie poprawa w ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30: zmiana o ≥ 10 pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 7;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 37;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 8.

10 PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Abou-Alfa 2020** Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al., Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-684.
- Bekaii-Saab 2020** Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol.* 2020 Oct;16(30):2385-2399. doi: 10.2217/fon-2020-0429. Epub 2020 Jul 17.
- Churi 2014** Churi CR. et al., *Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications*, *PLoS One*, 2014, 9(12):e115383.
- Javle 2016** Javle M. et al., *Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management*, *Cancer*, 2016, 122(24):3838-3847.
- Lamarca 2021** Lamarca A. et al., Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial, *Lancet Oncol.*, 2021, 22(5):690-701.
- Ying 2019** Ying J., Chen J., Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2019, 139:134-142.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AMWSG 2021** All Wales Medicine Strategy Group, Walia, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pemigatinib-pemazyre/> [dostęp: 31.01.2022].
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0252%20Pemazyre%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%202%2C%202021_for%20posting.pdf [dostęp: 06.12.2021].
- EASL 2014** Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, Pawlik TM, Gores GJ. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6):1268-89. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.021. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24681130. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(14\)00067-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(14)00067-1/fulltext) [dostęp: 31.01.2022].
- ESMO 2016** J. W. Valle, I. Borbath, S. A. Khan, F. Huguet, T. Gruenberger, D. Arnold, Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Gastrointestinal Cancers, Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v28-v37* <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/biliary-cancer> [dostęp: 31.01.2022].
- G-BA 2021, I** Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2021, Niemcy https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf, [dostęp: 31.01.2022].
- G-BA 2021, II** https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7906/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_TrG.pdf [dostęp: 31.01.2022].
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, HAS, 2021, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19165_PEMAZYRE_PIC_INS_AvisDef_CT19165.pdf [dostęp: 31.01.2022].
- NICE 2021, I** Single Technology Appraisal <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9204725917> [dostęp: 06.12.2021].
- NICE 2021, II** Final Appraisal Document. National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, Wielka Brytania, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/documents/final-appraisal-determination-document-2>
- NCCN 2021** NCCN Guideline for Hepatobiliary Cancer v3.2021 – Interim on 06/03/21 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManager?fileManagerId=12419> [dostęp: 31.01.2022].
- PTOK 2015** Red. Potemski P, Po kowski W, Nowotwory układu pokarmowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok, t. 1 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf, [dostęp: 31.01.2022].
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium, SMC, 2021, Szkocja, <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pemigatinib-pemazyre-full-smc2399/> [dostęp: 31.01.2022].

Pozostałe publikacje

- EMA, ChPL Pemazyre** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemazyre, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.12.2021].
- EMA, EPAR Pemazyre** Assessment Report Pemazyre https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.12.2021].
- EMA, ChPL Calciumfolinat-Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Calciumfolinat-Ebewe, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Calciumfolinat_Ebewe_kaps_tw_15_mg.pdf [dostęp: 10.12.2021].

EMA, ChPL Oxaliplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord http://chpl.com.pl/data_files/2012-09-10_spc_var.008_clean.pdf [dostęp: 10.12.2021].
ESMO-MCBS	The ESMO-MCBS Scorecard; https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards [dostęp: 15.12.2021].
<u>EudraVigilance</u>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html [dostęp: 14.12.2021].
FDA (FAERS)	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 13.12.2021].
GBD 2019	Global Burden Disease, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool .
Interna Szczeklika	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7 . [dostęp: 03.12.2021].
NICE 2021, TGA	Technology appraisal guidance. Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement.. Published: 25 August 2021; https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/resources/pemigatinib-for-treating-relapsed-or-refractory-advanced-cholangiocarcinoma-with-fgfr2-fusion-or-rearrangement-pdf-82611190679749 [dostęp: 02.02.2022].
Opinia RP nr 10/2022, AOTMiT	Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dn. 24 stycznia 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf [dostęp: 02.02.2022].
Orphanet	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567 [dostęp: 07.12.2021].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, http://urpl.gov.pl/pl [dostęp: 13.12.2021].
VigiAccess	Baza danych dot. Działań niepożądanych leków – WHO, http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 13.12.2021].

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 EPAR Pemazyre – wybrane fragmenty

Disease or condition

Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.

Epidemiology and risk factors

Cholangiocarcinomas account for approximately 3% of all gastrointestinal cancers and approximately 10% of primary liver cancers (Bergquist and von Seth 2015, Khan et al 2019, Tyson and El-Serag 2011), with a prevalence in autopsy studies of 0.01 to 0.46 percent.

The incidence of cholangiocarcinoma is rare, with 1 to 2 patients per 100,000 in regions like the United States and the United Kingdom. However, liver fluke and other parasitic infections give rise to a much higher incidence in Southeast Asia (113 per 100,000 person-years in men and 50 per 100,000 person-years in women; Bergquist and von Seth 2015). Recent epidemiological studies have shown that incidences of intrahepatic cholangiocarcinoma and associated mortality are increasing, while the incidence of extrahepatic cholangiocarcinoma appears to be stable or decreasing (Khan et al 2019, Verlingue et al 2017).

Cholangiocarcinoma (CCA) is a heterogeneous disease arising from a complex interaction between host-specific genetic background and multiple risk factors.

In the United States and Europe, the main risk factors are primary sclerosing cholangitis (PSC) and fibropolycystic liver disease (e.g., choledochal cysts). There is a clear and strong association between chronic intrahepatic stone disease (hepatolithiasis, also called recurrent pyogenic cholangitis) and cholangiocarcinoma. Chronic liver disease (cirrhosis and viral infection) is now recognised as a risk factor, particularly for intrahepatic cholangiocarcinoma. Finally, at least four genetic conditions, Lynch syndrome, BRCA-associated protein-1 (BAP1) tumour predisposition syndrome, cystic fibrosis, and biliary papillomatosis, appear to increase the risk for cholangiocarcinoma. Moreover, despite the advancements in the knowledge of CCA aetiology, in Western countries about 50% of cases are still diagnosed without any identifiable risk factor. It is therefore conceivable that other still undefined etiologic factors are responsible for the recent increase of CCA (especially iCCA) incidence worldwide. (Khan et al, 2019).

FGFR genetic aberrations (GAs) occur in an estimated 10% to 16% of intrahepatic cholangiocarcinomas (CCAs). The natural history of CCA with FGFR GAs, the prognostic role of coexisting GAs, and the outcome with FGFR-targeted inhibitors are still under discussion. The frequency of FGFR2 alterations in cholangiocarcinoma patients is reported to be between 9% and 14.3%, with a weighted average of 11.2%. These alterations have been interchangeably referred to as translocations, fusions, or rearrangements. Breakpoint is within the FGFR2 intron 17/exon 18 hotspot and different partner genes. Patients with FGFR2 rearrangement or fusion are reported to have a better prognosis than patients without FGFR genetic alteration (Churi et al, 2014; Jain et al, 2018).

Biologic features, aetiology and pathogenesis

Cholangiocarcinoma is a malignant growth originating in the epithelial lining of the biliary tree and it is commonly classified based on anatomical location; extrahepatic cholangiocarcinoma, which includes hilar and distal tumours, accounts for the majority of cases, while intrahepatic cholangiocarcinoma accounts for less than 10% of cases (DeOliveira et al 2007, Nakeeb et al 1996).

The level of understanding of the molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma is significantly less than that of other gastrointestinal cancers. Molecularly, the precursors of carcinoma remain poorly characterised.

With emerging technologies, including next-generation sequencing (NGS), actionable mutations in the isocitrate dehydrogenase (IDH1/2), FGFR2, BRAF, and HER2/neu genes have been identified for targeted therapeutics in CCA and gallbladder cancer.

The fibroblast growth factor receptor (FGFR) family consists of four transmembrane receptors (FGFR1 to FGFR4), 18 FGF ligands, and a heparan sulfate proteoglycan that stabilises and sequesters the FGFs. The ligand-receptor combination is responsible for the activation of downstream RAS/RAF/MEK, JAK/STAT, and PI3K/AKT pathways. Genetic aberrations (GAs) such as activating mutations, amplifications, or chromosomal translocations/fusions in the FGFR pathway contribute to malignant transformation.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

The prognosis for cholangiocarcinoma is generally poor owing to the aggressive nature of the disease, the paucity of effective treatment options, and the late stage at which the disease is typically diagnosed. The 5-year survival rate by American Joint Committee on Cancer stage is 50% for Stage I, 30% for Stage II, 10% for Stage III, and 0% for Stage IV (Valle et al 2017). The majority of patients with cholangiocarcinoma (> 65%) have nonresectable disease at the time of diagnosis, and the rate of recurrence is high among patients in the minority who are able to undergo potentially curative surgery.

The natural history of CCA with FGFR alterations and its prognostic role is not fully characterised. Retrospective studies have shown that FGFR alterations (predominantly FGFR2 fusions), contrary to the general CCA population, occur more frequently in younger women and seem to confer better prognosis (Graham et al 2014, Churi et al 2014).

Management

Cholangiocarcinoma is a lethal disease for which there is significant unmet need for new therapies. No agents are approved in the second-line setting. For most patients, palliative chemotherapy is the only treatment option. The first-line, standard-of-care treatment for patients with unresectable and metastatic disease is gemcitabine and cisplatin (ESMO 2016).

There is no established systemic therapy once cholangiocarcinoma has progressed on first-line therapy. Likewise, locoregional therapies, including transarterial chemoembolisation, hepatic arterial infusion, percutaneous ablation, external beam radiation therapy, and radioembolisation (Koay 2017), are not recommended for routine use due to a lack of prospective data (Labib et al 2017). Per ESMO and NCCN guidelines, clinical trials are recommended in the second line and above settings as the next treatment option. According to clinical data collected in a database of the Hannover Medical School (Germany), patients received different chemotherapy regimens in second- and third-line treatment (e.g. FOLFOX and FOLFIRI).

11.2 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(pemigatyn b) OR (pemazyre)	60
#2	randomized controlled trial [pt]	556195
#3	controlled clinical trial [pt]	645935
#4	randomized [tiab]	593818
#5	placebo [tiab]	230796
#6	clinical trials as topic	368596
#7	randomly [tiab]	373979
#8	trial [t]	253809
#9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 or #8	8739202
#10	#9 AND #1	26
#11	(animals [mh]) NOT (humans [mh])	4937978
#12	#10 NOT #11	26
#13	FGFR2	3719
#14	#12 AND #13	18
#15	cholangiocarcinoma	17593
#16	#14 AND #15	15

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2022)

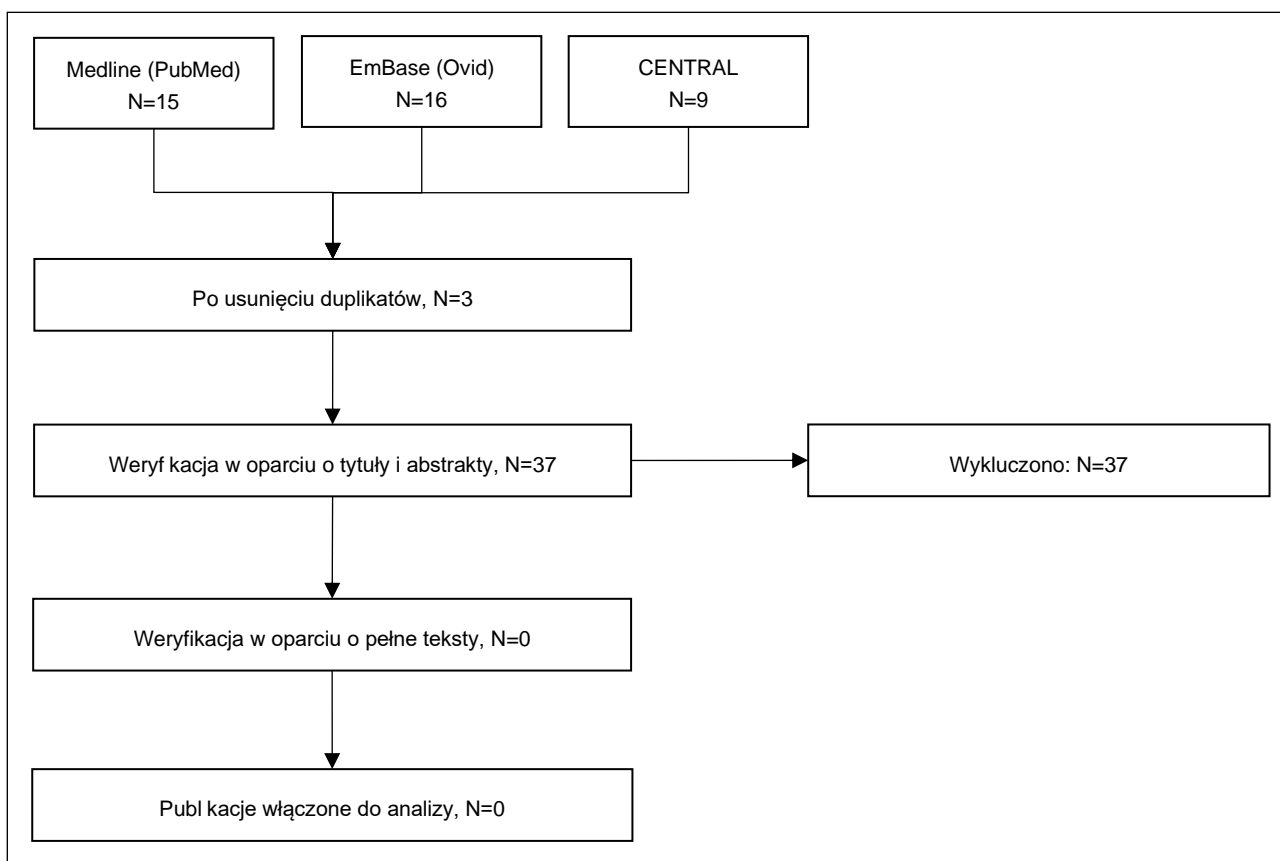
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Randomized controlled trial/	689650
#2	Controlled clinical trial/	464673
#3	Random\$.ti,ab	1738843
#4	Randomization/	92614
#5	Intermethod comparison/	278374
#6	Placebo.ti,ab	334376
#7	(compare or compared or comparison).ti	553629
#8	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2421250
#9	(open adj label).ti,ab	93558
#10	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	251879
#11	double blind procedure/	191051
#12	parallel group\$1.ti,ab	28617
#13	(crossover or cross over).ti,ab	114068
#14	((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab	369778
#15	(assigned or allocated).ti,ab	435371
#16	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab	395888
#17	(volunteer or volunteers).ti,ab	263463
#18	human experiment/	561924
#19	trial.ti	346821
#20	OR/1-19	5616524
#21	(random\$ adj sampl\$ adj7 (cross section\$ or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	8801
#22	Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)	292987
#23	((((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab	19302
#24	(Systematic review not (trial or study)).ti	195385
#25	(nonrandom\$ not random\$).ti,ab	17461
#26	Random field\$.ti,ab	2622
#27	(random cluster adj3 sampl\$).ti,ab	1398
#28	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti	951752
#29	we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)	39678
#30	update review.ab	118
#31	(databases adj4 searched).ab	47339
#32	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	1133340
#33	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2378668
#34	OR/21-33	3856740
#35	(pemigatinib or Pemazyre).mp [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	228
#36	20 AND 35	45

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#37	34 AND 35	59
#38	36 NOT 34	38
#39	Exp bile duct carcinoma/	32297
#40	38 AND 39	21
#41	Fibroblast growth factor receptor 2/	5484
#42	40 AND 41	16

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pemigatin b OR Pemazyre	9

11.3 Diagram selekcji badań



11.4 Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 06.12.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 499 954
#2	Pemazyre OR Pemigatinib	57
#3	#1 AND #2	0