



IGNORANTIA NOCET

Pemazyre[®] (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 27.08.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 27 sierpnia 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie DAS.423.1.3.2025 z dnia 7 sierpnia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 marca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opis analizy statystycznej i ekstrakcji danych - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis ograniczeń - Opis podsumowań i dyskusji - Kontrola obliczeń
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis analizy statystycznej i ekstrakcji danych - Opis dodatkowego bezpieczeństwa - Opis ograniczeń

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	19
3.1. Źródła danych	19
3.2. Selekcja odnalezionych badań	20
3.3. Ocena jakości badań.....	20
3.4. Strategia wyszukiwania	20
3.4.1. SLR dla PEM	20
3.4.2. SLR – porównanie pośrednie	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.5.1. SLR dla PEM	24
3.5.2. SLR – porównanie pośrednie	26
3.6. Wyniki przeglądów systematycznych	29
3.6.1. SLR dla PEM	29
3.6.2. SLR – porównanie pośrednie	31
3.7. Badania włączone	33
3.7.1. Opracowania wtórne	33
3.7.2. Badania pierwotne – SLR dla PEM	34

3.7.3. Badania pierwotne – porównanie pośrednie.....	44
3.7.4. Dodatkowe publikacje	48
3.8. Ocena homogeniczności	50
3.9. Ekstrakcja danych	50
3.9.1. Ekstrakcja badań dla PEM	50
3.9.2. Analiza MAIC	51
3.10. Ocena jakości informacji	52
3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	54
3.11.1. Badanie <i>FIGHT-202</i>	54
3.11.2. Badania obserwacyjne	54
3.11.3. Metodyka porównania MAIC	55
4. Ocena skuteczności PEM na podstawie badania <i>FIGHT-202</i>	58
4.1. Odpowiedź na leczenie	58
4.1.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	59
4.1.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	60
4.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	61
4.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	61
4.2.2. Prawdopodobieństwo utrzymania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.....	63
4.3. Przeżycie całkowite	63
4.3.1. Czas przeżycia całkowitego	63
4.3.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.....	64

5. Ocena bezpieczeństwa PEM na podstawie badania <i>FIGHT-202</i>.....	66
5.1. Zgony.....	66
5.2. TEAE związane z leczeniem	67
5.3. TEAE	69
6. Analiza MAIC.....	73
6.1. Dane wejściowe	73
6.2. Analiza MAIC – wyniki.....	75
	75
7. Ocena skuteczności PEM na podstawie badań obserwacyjnych	78
7.1. Odpowiedź na leczenie	78
7.1.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	80
7.1.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	80
7.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	81
7.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	81
7.2.2. Prawdopodobieństwo progresji choroby lub zgonu.....	83
7.3. Przeżycie całkowite.....	84
7.3.1. Czas przeżycia całkowitego	84
7.3.2. Prawdopodobieństwo zgonu	86
8. Ocena bezpieczeństwa PEM na podstawie badań obserwacyjnych.....	88
8.1. Zgony.....	88
8.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	89

8.3. Zdarzenia niepożądane.....	90
9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem	94
10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	96
10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	96
10.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	96
10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	99
10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	101
10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona przez FDA.....	102
10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports i WHO UMC	102
10.4. Analiza jakościowa profilu bezpieczeństwa PEM vs FOLFOX.....	103
11. Ograniczenia.....	107
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	111
12.1. Ocena skuteczności	112
12.1.1. Badania pierwotne	112
12.1.2. Analiza MAIC	113
12.2. Ocena bezpieczeństwa	113
12.2.1. Badania pierwotne	113
12.2.2. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	114
12.3. Wnioski	115
13. Dyskusja	116
14. Załączniki	121

14.1. Wykresy do badania <i>FIGHT-202</i>	121
14.2. Wykresy do badań obserwacyjnych	123
	124
	124
	125
14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla interwencji badanej.....	126
14.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla komparatora	127
14.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	130
14.7. PRISMA dla selekcji pierwotnej.....	132
14.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	134
14.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	139
14.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	141
14.10.1. <i>FIGHT-202</i>	141
14.10.2. <i>Lindley 2024</i>	147
14.10.3. <i>Parisi 2024</i>	150
14.10.4. <i>Ding 2025</i>	153
14.10.5. <i>Saverno 2025</i>	155
	158
	163
	163
	168

	169
14.12. Skale oceny jakości badań	172
14.13. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	181
14.14. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	182
15. Spis tabel	184
16. Spis rysunków	188
17. Bibliografia.....	190
17.1. Publikacje włączone do analizy	190
17.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	195
17.3. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatora wg PRISMA.....	198

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ADRReport	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASC	ang. <i>active symptom control</i> – aktywna kontrola objawów
BMI	ang. <i>body mass index</i> – Indeks masy ciała
CCA	ang. <i>cholangiocarcinoma</i> – rak dróg żółciowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
DCO	ang. <i>data cut-off</i> – data odcięcia
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
DSU	ang. <i>Decision Support Unit</i> – jednostka wsparcia decyzji
EAP	ang. <i>early access programme</i> – program rozszerzonego dostępu
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENS-CCA	ang. <i>European Network for the Study of Cholangiocarcinoma</i> – europejska sieć badań nad rakiem dróg żółciowych
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGF	ang. <i>fibroblast growth factor</i> – czynnik wzrostu fibroblastów 2
FGFR2	ang. <i>fibroblast growth factor receptor 2</i> – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – test hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i>
FOLFOX	Schemat chemioterapii: oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia związane ze zdrowiem
IHE	ang. <i>Institute of Health Economics</i> – instytut ekonomiki zdrowia
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – dane indywidualne chorych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Skrót	Rozwinięcie
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
MAIC	ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> – porównanie pośrednie z korektą dopasowania
n/o	nie osiągnięto
NCI	<i>National Cancer Institute</i> – narodowy instytut ds. Nowotworów w Wielkiej Brytanii
NGS	ang. <i>next-generation sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NHS	ang. <i>national health service</i> – narodowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PEM	pemigatynib
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kontrolne
RECIST	ang. <i>Response Criteria in Solid Tumors</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDi	ang. <i>stabilized disease</i> – stabilizacja choroby
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny literatury
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Pemazyre® (pemigatynib) stosowanego w leczeniu w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub 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 ogólnoustrojowego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Pemigatynib (PEM) wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA) z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*FGFR2*), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Pemazyre®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Pemazyre® (pemigatynib)

Dawkowanie:

Zgodnie z *ChPL Pemazyre®* zalecana dawka dla dorosłych na CCA wynosi 13,5 mg w postaci doustnej przyjmowana raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku.

Mechanizm działania leku:

Pemigatynib jest inhibitorem kinazy *FGFR1*, 2 i 3, który powoduje inhibicję fosforylacji *FGFR* i aktywności szlaku sygnałowego oraz zmniejsza żywotność komórkową komórek, w których występują zmiany genetyczne w obrębie *FGFR*, w tym mutacje punktowe, amplifikacje oraz fuzje i rearanżacje. Fuzje albo rearanżacje *FGFR2* są silnymi czynnikami onkogennymi i najczęstszymi zmianami w obrębie *FGFR*, występującymi w większości przypadków samodzielnie, w 10-16% raka z nabłonka wewnątrzwartrobowych przewodów żółciowych.

Pemigatynib jest jedynym zarejestrowanym lekiem z grupy inhibitorów kinazy *FGFR2*, stanowiącym odpowiednią terapię celowaną u chorych z fuzją lub inną rearanżacją *FGFR2*. Co więcej, w przeciwieństwie do klasycznej chemioterapii, lek ten podawany jest doustnie.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Jako komparatory dla leku Pemazyre® wskazano **schemat chemioterapeutyczny FOLFOX**.

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej dla leku Pemazyre® (pemigatynib) raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla pemigatynibu

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności Cook (*CADTH 2022, Gnagni 2024, Akkus 2025, Rasool 2025*).

W ramach przeglądu zidentyfikowano ostatecznie 5 badań pierwotnych (6 publikacji), w tym:

- 1 eksperymentalne badanie dla PEM: *FIGHT-202* (publikacje *Abou-Alfa 2020 i Vogel 2024*);
- 4 obserwacyjne badania dla PEM: *Parisi 2024 i Lindley 2024, Ding 2025, Saverno 2025*.

We wszystkich badaniach pierwotnych dla PEM uczestniczyli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z lub bez fuzji/rearanżacji *FGFR2* uprzednio leczeni terapią ogólnoustrojową.

Mediana okresu obserwacji w badaniu *FIGHT-202* wynosiła 42,9 miesięcy, natomiast w badaniach obserwacyjnych od 4,0 mies. do 19,5 mies.

Przegląd systematyczny dla komparatora (FOLFOX)

W ramach przeglądu systematycznego dla PEM stosowanego u dorosłych chorych na CCA nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność interwencji badanej z wybranym komparatorem, jak również jakichkolwiek badań z grupą kontrolną.

Wszystkie dostępne dotychczas badania dla pemigatynibu stosowanego w populacji docelowej to badania jednoramienne, dlatego w takiej sytuacji, zgodnie z wytycznymi HTA, można wykonać porównanie wyników badań jednoramiennych po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. porównanie pośrednie z korektą dopasowania (MAIC).

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Badania dla PEM

Wyniki eksperymentalnego, jednoramiennego badania *FIGHT-202* wskazują na skuteczność pemigatynibu w ocenie kluczowych punktów końcowych. W czasie pełnego okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 42,9 miesiąca, częstość występowania:

- **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** wyniosła **37,0%**;
- **kontroli choroby** (CR+PR+SDi) wyniosła **82,4%**.

Co więcej, wykazano, że pemigatynib wpływa na uzyskanie długiej i trwałej odpowiedzi na leczenie. Mediana DOR u chorych z **ORR** wyniosła **9,1 (zakres: 6,0; 14,5)** miesięcy. Analiza przeżycia wykazała, że:

- mediana **PFS** wyniosła **7,0 (zakres: 6,1; 10,5)** miesięcy;
- mediana **OS** wyniosła **17,5 (zakres: 14,4; 22,9)** miesiąca.

Wskaźnik 6-miesięcznego i 12-miesięcznego przeżycia wyniósł odpowiednio 88,7% oraz 67,6%.

Wyniki uzyskane z badania obserwacyjnego *Parisi 2024* potwierdzają skuteczność PEM w populacji docelowej w rzeczywistej praktyce klinicznej. Odsetek chorych u których raportowano **ORR w badaniu wyniósł 45,8%**, a **kontrolę choroby uzyskało (CR+PR+SDi) 84,7% chorych**.

W badaniach obserwacyjnych odsetek chorych, u których raportowano **ORR wyniósł 45,8-59,2%**, a **kontrolę choroby uzyskało (CR+PR+SDi) 84,7-88,9% chorych**. W badaniu obserwacyjnym *Parisi 2024* mediana (95% CI) **DOR** wyniosła **7 (5,8; 9,3)** miesięcy, a mediana (95% CI) **OS** wyniosła **17,1 (12,7; n/o)** miesięcy. W badaniu *Ding 2025* nie **osiągnięto mediany OS** (w czasie 12,6 miesięcy okresu obserwacji). Mediana **PFS** na podstawie 3 badań obserwacyjnych zawierała się w zakresie: **7,4-12,1 miesięcy**.

Wyniki badania obserwacyjnego są w dużej mierze spójne z tymi uzyskanymi w badaniu eksperymentalnym,

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Badania dla PEM

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie eksperymentalnego badania *FIGHT-202* oraz 2 badań obserwacyjnych (*Parisi 2024* i *Lindley 2024*). Niemożliwe było przeprowadzenie porównania profilu bezpieczeństwa dla PEM względem schematu FOLFOX.

W czasie pełnego okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 42,9 miesiąca, u **wszystkich** chorych w badaniu *FIGHT-202* raportowano wystąpienie **TEAE ogółem**, a **TEAE o nasileniu ≥ 3 . stopnia u 66,7% chorych**. Najczęściej występującymi (>50%) zdarzeniami były łysienie (59,3% chorych), hiperfosfatemia (55,6% chorych) oraz biegunka (53,7% chorych), a wśród TEAE o nasileniu ≥ 3 . stopnia: hipofosfatemia (14,8% chorych), zapalenie jamy ustnej (9,3% chorych), ból stawów (6,5% chorych) oraz erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (6,5% chorych).

Wśród **TEAE związanych z leczeniem**, które stwierdzono u **94,4% chorych**, najczęściej występującymi zdarzeniami również były: łysienie (56,5% chorych), hiperfosfatemia (50,9% chorych) oraz biegunka (40,7% chorych). **Zdarzenia związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 . stopnia raportowano u 37% chorych**.

W badaniu *Lindley 2024* oceniano występowanie **ciężkich zdarzeń niepożądanych**, które w czasie 4,0 miesięcy trwania leczenia PEM stwierdzono u **19,1% chorych**, a najczęściej występowało zapalenie pęcherzyka żółciowego (3,4% chorych).

W badaniu *Parisi 2024*, w którym mediana okresu obserwacji była zdecydowanie dłuższa, tj. 19,5 mies., **zdarzenia niepożądane ogółem** raportowano u **97,2% chorych**, w tym najczęściej były to: zmęczenie (69,4%), toksyczność w obrębie paznokci (61,1%) oraz hiperfosfatemia (55,6%).

Zdarzenia w 3. stopniu nasilenia w badaniu *Parisi 2024* wystąpiły u **22,2% chorych** (nie stwierdzono zdarzeń w 4. lub 5. stopniu nasilenia). Najczęściej były to zmęczenie (6,9%) oraz toksyczność w obrębie paznokci (5,6%).

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. W obliczu braku możliwości zaprezentowania wiarygodnego porównania profilu bezpieczeństwa PEM względem komparatora na podstawie odnalezionych badań klinicznych, przedstawiono jakościowe zestawienie danych na podstawie dokumentów ChPL dla PEM oraz substancji wchodzących w skład schematu FOLFOX.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Pemazyre®* i dokumencie wydanym przez FDA w 2022 r. dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem hiperfosfatemii, hipofosfatemii, surowiczego odwarstwienia siatkówki czy suchości oczu. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych. W przypadku terapii PEM najczęściej występującą kategorią zaburzeń są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Na podstawie dokumentów wydanych przez EMA stwierdzono, że efekt leczenia PEM, wykazany w jednoramiennym, kluczowym badaniu *FIGHT-202*, jest uważany za klinicznie istotny. Leczenie wydaje się być tolerowane przy ścisłym monitorowaniu i aktywnym leczeniu zdarzeń niepożądanych. **Stosunek korzyści do ryzyka dotyczący terapii produktem leczniczym Pemazyre® ocenia się jako pozytywny.**

Dodatkowe jakościowe zestawienie profilu bezpieczeństwa PEM vs FOLFOX na podstawie dokumentów ChPL, wskazuje na wyższą liczbę raportowanych kategorii działań niepożądanych w przypadku składowych schematu FOLFOX względem PEM.

WNIOSKI

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania pemigatynibu oraz jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Należy również podkreślić, że CCA jest chorobą o złym rokowaniu, dla którego istotnym jest jak najszybsze wdrożenie terapii celowanej, skutecznie przedłużającej życie u chorych.

Klasyczne schematy chemioterapeutyczne, w tym FOLFOX, nie są leczeniem nakierowanym na mechanizm rozwoju nowotworu u chorych z fuzją i/lub rearanżacją *FGFR2*. Działanie tego rodzaju leków ma działanie ogólnoustrojowe. Zatem odpowiedź na leczenie uzyskana poprzez stosowanie klasycznej chemioterapii nie będzie różnić się, w zależności czy u chorego stwierdzono mutacje *FGFR2*. Natomiast w grupie chorych z fuzją i/lub rearanżacją *FGFR2*, zastosowanie leczenia celowanego wydaje się najbardziej odpowiednie. Dodatkowo należy podkreślić, że najnowsze wytyczne kliniczne wyraźnie wskazują, że u chorych ze stwierdzonymi mutacjami, w tym fuzjami /lub rearanżacjami *FGFR2*, należy wdrożyć leczenie celowane, jako terapię pierwszego wyboru w populacji chorych na CCA po niepowodzeniu I linii leczenia ogólnoustrojowego.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie pemigatynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg

żółciowych, z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku dla leku Pemazyre® (pemigatynib, PEM) stosowanego w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA) z fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*FGFR2*), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny (SLR) został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa pemigatynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.7.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniano w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE)² [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2024].

W załączniku 14.12 przedstawiono wzory poszczególnych skali.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. SLR dla PEM

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak dróg żółciowych) oraz interwencji badanej (pemigatynib). Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań. Nie zawężano wyszukiwania również do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono

² Skala IHE jest rekomendowana zgodnie z wytycznymi NICE [NICE 2024]

zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla pemigatynibu w leczeniu CCA, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. SLR dla PEM

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla PEM

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją <i>FGFR2</i>, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (<i>ChPL</i>) <i>Pemazyre</i>®. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji. Komentarz (2): Do analizy nie włączano badań przeprowadzanych w populacji, w której większość chorych (>50%) stanowili chorzy rasy azjatyckiej (chorzy rasy azjatyckiej	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z populacji pediatrycznej.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	charakteryzują się największym ryzykiem zgonu w CCA w porównaniu do innych ras [Yao 2016]).	
Interwencja	<u>Pemigatynib</u> Zgodnie z ChPL zalecana dawka dla dorosłych wynosi 13,5 mg raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ³	<u>FOLFOX (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna)</u> Dawkowanie leków wchodzących ten schemat zgodne z praktyką kliniczną (dobierane indywidualnie do chorego), np. FOLFOX-6. Szczegółowa charakterystyka schematów dawkowania chemioterapii FOLFOX została przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego.	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, włączane będą badania o dowolnej metodyce, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie lub zestawienie danych (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • odpowiedź na leczenie (np. obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • jakość życia; profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

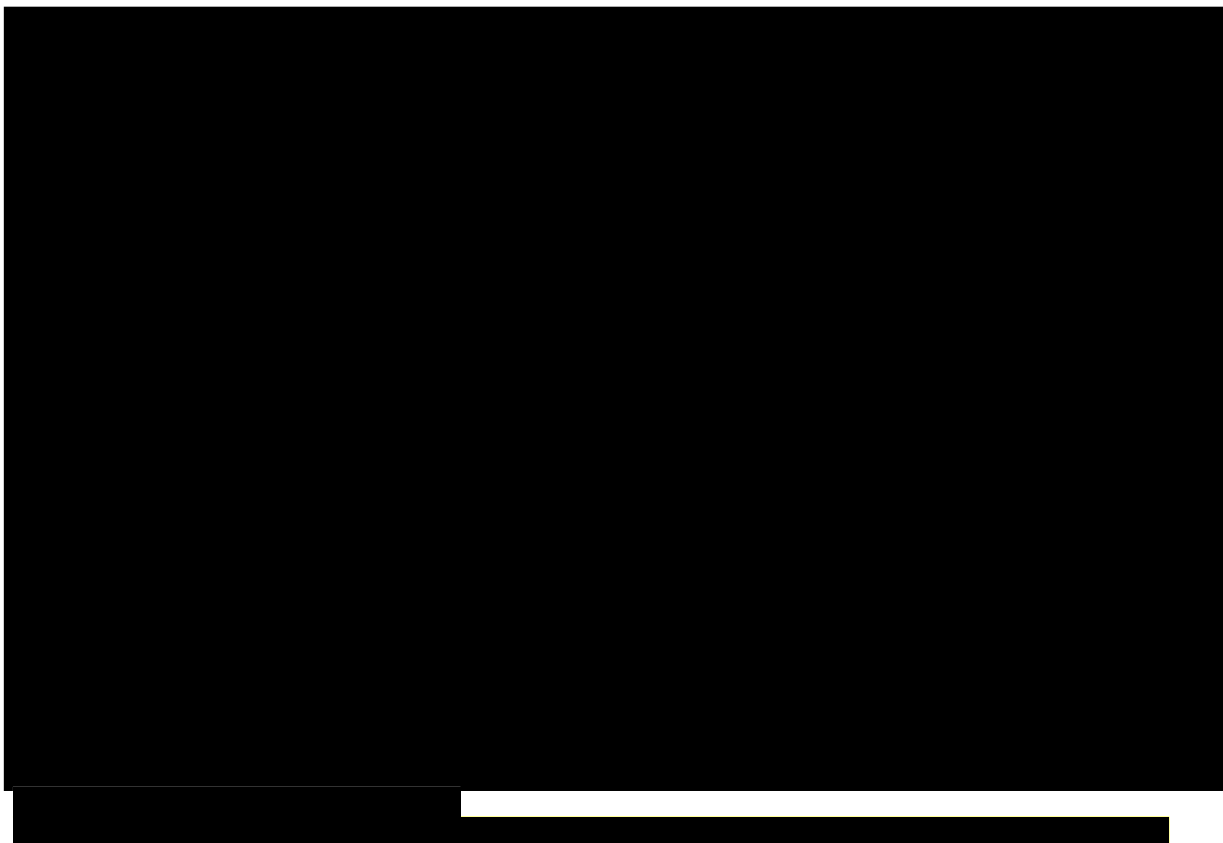
⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

3.6.1. SLR dla PEM

W wyniku pierwotnego przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 377 publikacji w formie tytułów i abstraktów, a w wyniku przeszukania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLWMIpB, ADRReports, WHO UMC oraz rejestry National Institutes of Health i EU Clinical Trials) odnaleziono 79 rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów pierwotnie do analizy włączono 15 publikacji. Dodatkowo włączono Charakterystyki Produktów Leczniczych dla 3 substancji wchodzących w skład schematu FOLFOX, stanowiącego komparator dla PEM. W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie DAS.423.1.3.2025 z dnia 7 sierpnia 2025 r., na prośbę Analityków AOTMiT przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W wyniku aktualizacji przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 58 dodatkowych publikacji w formie tytułów i abstraktów, a z baz dodatkowych – 75 rekordów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 4 dodatkowe publikacje.

Ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji, w tym:

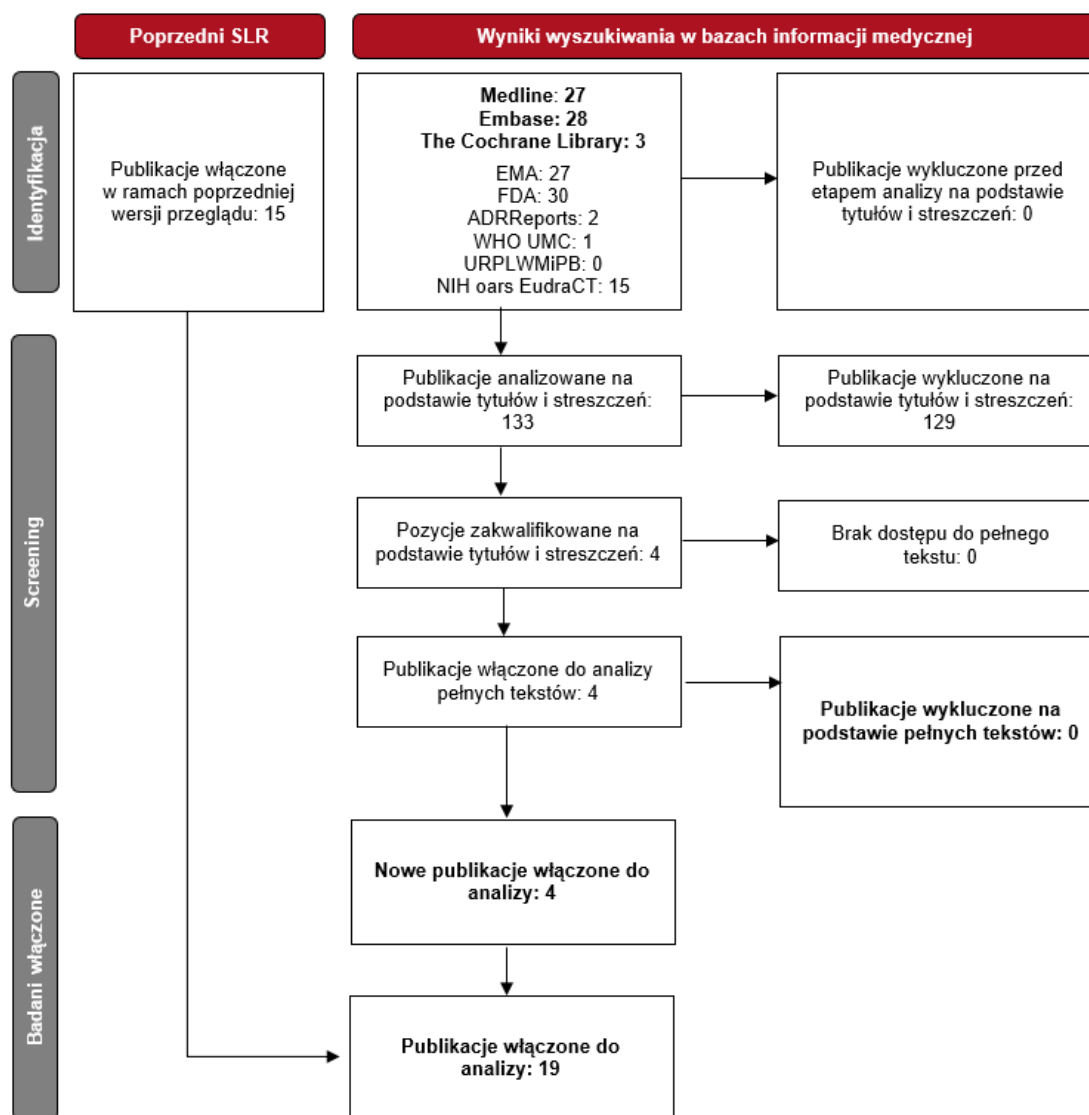
- opracowania wtórne – 4 publikacje: *CADTH 2022*, *Gnagni 2024*, *Akkus 2025*, *Rasool 2025*;
- badania pierwotne – 5 badań (6 publikacji):
 - 1 badanie eksperymentalne *FIGHT-202* (publikacje *Abou-Alfa 2020*, *Vogel 2024*);
 - 4 badania obserwacyjne i prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Lindley 2024*, *Parisi 2024*, *Ding 2025*, *Saverno 2025*;
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa⁶ – 9 publikacji *EMA 2021*, *EMA RMP 2021*, *ChPL Pemazyre®*, *FDA 2022*, *ADRReports 2025*, *WHO UMC 2025* oraz *ChPL Fluorouracil Accord®*, *ChPL Levofolic®*, *ChPL Oxaliplatin kabi®*.

⁶ Dane z baz ADRReports i WHO UMC zostały również zaktualizowane

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 17.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w załączniku 14.7 (selekcja pierwotna) oraz poniżej (aktualizacja przeglądu), na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 1) [PRISMA 2020].

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla interwencji – aktualizacja



⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

3.6.2. SLR – porównanie pośrednie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z uwagami zawartymi w piśmie DAS.423.1.3.2025 z dnia 7 sierpnia 2025 r. na prośbę Analityków AOTMiT przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W wyniku aktualizacji przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 210 dodatkowych publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie nie zidentyfikowano żadnego dodatkowego badania dla komparatora kwalifikującego się do włączenia do niniejszej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

3.7. Badania włączone

3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (*Akkus 2025, Rasool 2025, CADTH 2022, Gnagni 2024*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd *CADTH 2022* uzyskał ocenę 5/5 w skali Cook oraz został zaklasyfikowany do kategorii IB w skali AOTMiT. Zgodnie z oceną AMSTAR 2 jest przeglądem wysokiej jakości. Celem tego przeglądu była analiza korzyści i ryzyka związanego ze stosowania PEM w 2. i kolejnych liniach leczenia wśród dorosłych chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA, z fuzją lub inną rearanżacją genu *FGFR2*. W wyniku przeglądu zidentyfikowano badanie *FIGHT-202*, którego wyniki świadczą o znacznej korzyści stosowania PEM w zakresie ORR, OS i PFS. Uznano, że profil bezpieczeństwa terapii PEM jest korzystny w porównaniu do chemioterapii. W związku z ograniczeniami związanymi z metodologią badania, skala korzyści oraz zdarzeń niepożądanych jest niepewna, jednak zwraca się uwagę na to, że przeprowadzenie randomizowanego badania kontrolnego (RCT), które umożliwiłoby porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PEM z innymi dostępnymi terapiami, byłoby niewykonalne.

Przegląd *Gnagni 2024* uzyskał ocenę 4/5 w skali Cook oraz IIB w skali AOTMiT. Zgodnie z oceną w skali AMSTAR 2 jest to przegląd bardzo niskiej jakości. W ramach przeglądu *Gnagini 2024* oceniono skuteczność PEM w dawce 13,5 mg w populacji odpowiadającej wnioskowanej w ramach niniejszej analizy. Autorzy przeglądu sformułowali wnioski na podstawie badania *FIGHT-202*, w którym ORR osiągnęło 35,5% chorych, w czasie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła: 17,8 mies. Wskazano także, że zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły u 64% chorych, a najczęściej obserwowano hipofosfatemię, bóle stawów, zapalenie jamy ustnej, hiponatremię, bóle brzucha i zmęczenie. Wyniki obserwowane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdziły wnioski z badań klinicznych. W rzeczywistej praktyce klinicznej najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie, toksyczność oczna, toksyczność paznokci, toksyczność dermatologiczna, hiperfosfatemia, zapalenie jamy ustnej oraz biegunka.

Przeglądy *Akkus 2025* i *Rasool 2025* uzyskały ocenę 5/5 w skali Cook oraz odpowiednio IA i IB w skali AOTMiT. Oba przeglądy cechują się niską jakością zgodnie z oceną AMSTAR 2. Ich celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEM u chorych na CCA z fuzją lub rearanżacją genu *FGFR*. W przeglądach systematycznych przedstawiono aktualne dane dotyczące PEM w leczeniu CCA, które potwierdzają, że jest to skuteczny lek celowany u chorych z wcześniej leczonym zaawansowanym CCA z obecnością fuzji lub rearanżacji *FGFR*. Na podstawie tych wyników, w przypadku progresji po chemioterapii pierwszej linii i obecności fuzji *FGFR2*, inhibitory FGFR wydają się opcją terapeutyczną o skuteczności wyższej niż FOLFOX lub inne schematy chemioterapii drugiej linii i powinny być preferowane, co znajduje odzwierciedlenie w międzynarodowych wytycznych. Profil bezpieczeństwa PEM jest akceptowalny i możliwy do opanowania.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 14.7 i 14.9.

3.7.2. Badania pierwotne – SLR dla PEM

Do analizy włączono również 5 badań pierwotnych.

Zidentyfikowano 1 jednoramienne badanie eksperymentalne:

- badanie *FIGHT-202* (publikacje *Abou-Alfa 2020* i *Vogel 2024*) oceniające bezpieczeństwo i skuteczność przeciwnowotworową PEM u dorosłych chorych z uprzednio leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z lub bez mutacji *FGF⁹/FGFR2*. W badaniu *FIGHT-202* analizowano 3 kohorty chorych, jednak w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla kohorty A, obejmującej 108 chorych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2* (przed rozpoczęciem badania, chorych klasyfikowano do grup na podstawie badania obecności mutacji *FGF/FGFR2*). Mediana (zakres) najdłuższego okresu obserwacji wynosiła dla tej kohorty chorych 42,9 (19,9; 52,2) mies.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla PEM z publikacji *Vogel 2024* dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Publikacja *Abou-Alfa 2020* posłużyła do opisu metodyki.

⁹czynnik wzrostu fibroblastów 2

Ponadto, do analizy włączono 4 jednoramienne badania obserwacyjne:

- badanie *Lindley 2024*, stanowiące badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), oceniające bezpieczeństwo PEM stosowanego w praktyce klinicznej u dorosłych chorych z uprzednio leczonym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*;
- badanie *Parisi 2024* oceniające skuteczność praktyczną PEM na podstawie danych z 2 europejskich badań obserwacyjnych *PEMI-REAL* i *PEMI-BIL* u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z udokumentowaną fuzją i/lub rearanżacją *FGFR2*;
- badanie *Ding 2025*, stanowiące badanie RWE, oceniające skuteczność PEM u dorosłych chorych z uprzednio leczonym oraz nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z udokumentowaną fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, otrzymujący terapię w ramach kanadyjskiego programu wsparcia;
- badanie *Saverno 2025*, stanowiące badanie RWE oceniające skuteczność PEM u dorosłych chorych z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych CCA oraz dla których dostępne były dane z co najmniej 4-miesięcznego okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia PEM.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 14.10.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
FIGHT-202	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala IHE: 17,5/19*	Kohorta A (z fuzjami/rearanżacjami genu <i>FGFR2</i>): publikacja <i>Vogel 2024</i> – data odcięcia: 08.07.2021 r.: mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła 42,9 (19,9; 52,2) mies.	Dorośli chorzy, uprzednio leczeni, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z lub bez fuzji/rearanżacji <i>FGFR2</i> **.	<u>Publikacja Vogel 2024:</u> Wszyscy chorzy w badaniu N=147 Chorzy z fuzjami lub rearanżacjami <i>FGFR2</i> N=108	PEM stosowany doustnie (podawany samodzielnie przez chorego) w dawce początkowej 13,5 mg raz dziennie, w 21-dniowych cyklach (2 tyg. stosowania leku, 1 tyg. bez leczenia). Leczenie wspomagające: przy wystąpieniu hiperfosfatemii stosowano modyfikacje dietetyczne, terapie obniżające poziom fosforanów lub modyfikację dawki leku badanego. Nie dozwolone było stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (można było stosować miejscowo ketokonazol). Zalecane było ograniczone stosowanie inhibitorów pompy protonowej lub leków zobojętniających. Nie zalecano stosowania wapniowych leków wiążących fosforany. Niedozwolone było stosowanie innych inhibitorów <i>FGFR</i> oraz jakichkolwiek leków przeciwnowotworowych innych niż interwencja badana.	n/d
Lindley 2024	Badanie RWE, jednoramienne, wieloośrodkowe w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP) Klasyfikacja AOTMiT: n/o^;	Skala IHE: 13,5/17*	Mediana (zakres) trwania leczenia: 4,0 (0,1; 13,6) miesięcy.	Dorośli chorzy z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzjami lub rearanżacjami <i>FGFR2</i> , leczeni PEM jako ≥2. linią	Grupa badana N=89	PEM w dawce 13,5 mg był przyjmowany doustnie, o podobnej porze każdego dnia. Dawkowanie można było zmniejszyć do 9 mg i następnie do 4,5 mg, jednak zmniejszenie dawki poniżej 4,5 mg nie było dozwolone. Każdy cykl leczenia składał się z 14 dni stosowania PEM,	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d			leczenia systemowego.		po których następowało 7 dni bez stosowania leku.	
						Leczenie wspomagające: - Hiperfosfatemia: przy stężeniu fosforanów w surowicy >5,5 mg/dl chorzy mieli stosować dietę niskofosforanową. Przy stężeniu fosforanów w surowicy >7 mg/dl, należało rozważyć zastosowanie leczenia obniżającego stężenie fosforanów; - lekarze prowadzący mieli przestrzegać procedur standardowej opieki.	
Parisi 2024	Analiza łączona dwóch retrospektywnych, jednoramiennych, wieloośrodkowych badań kohortowych (PEMI-BIL, PEMI-REAL) Klasyfikacja AOTMiT: n/o ^Δ ; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala IHE: 13,5/17*	Mediana (95% CI) okresu obserwacji wynosiła 19,5 (15,0; 30,5) miesięcy.	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z udokumentowaną fuzją/ rearanżacją <i>FGFR2</i> .	Grupa badana N=72	PEM stosowany zgodnie z polityką refundacji leków i harmonogramem obowiązującym w danym kraju. Na początku badania 27 (37,5%) chorych przyjmowało dawkę leku <13,5 mg, natomiast 45 (62,5%) chorych – równą 13,5 mg.	n/d
						Leczenie wspomagające: b/d	
Ding 2025	Badanie RWE, jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne wieloośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: n/o ^Δ ;	Skala IHE: 14/17*	Mediana 12,6 miesiąca (zakres 2,3; 28,4).	Dorośli chorzy z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z udokumentowaną fuzją/ rearanżacją	Grupa badana N=18	PEM podawany w dawce 13,5 mg doustnie raz dziennie w cyklu 21-dniowym, składającym się z 2 tygodni leczenia oraz 1 tygodnia przerwy.	n/d
						Leczenie wspomagające: b/d	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d			<i>FGFR2</i> , leczeni PEM w ramach kanadyjskiego programu wsparcia, leczeni PEM jako ≥ 2 . linią leczenia systemowego..			
Saverno 2025	Badanie RWE, jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne wieloośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: n/o [^] ; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala IHE: 14/17*	Mediana 6,5 miesiąca (zakres: 1,7; 21,7)	Dorośli chorzy z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych CCA	Grupa badana N=120	PEM podawano w cyklu leczenia składającego się z 14 dni stosowania PEM, po których następowało 7 dni bez stosowania leku. Dawka oraz częstość stosowania PEM w momencie rozpoczęcia leczenia różniły się u poszczególnych chorych. Szczegółowo schematy opisano w załączniku 14.10.5.	n/d
						Leczenie wspomagające: b/d	

*w związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, PFS, OS oraz profil bezpieczeństwa) niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przez zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstąpiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniu badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 19 punktów (badanie *FIGHT-202*) lub 17 punktów (badania obserwacyjne)

**przed kwalifikacją do badania, przeprowadzano centralnie badania wstępne na obecność mutacji *FGF/FGFR*. Na podstawie testu genetycznego włączano chorych do odpowiednich kohort. W związku z wnioskowanym wskazaniem przedmiotem niniejszej analizy jest kohorta A: chorzy z fuzjami lub rearanżacjami *FGFR2*

[^]w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego

3.7.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 14.10. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.9.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie	<i>FIGHT-202</i> <i>Parisi 2024</i> <i>Ding 2025</i> <i>Saverno 2025</i>	<u>W badaniu <i>FIGHT-202</i> oraz <i>Parisi 2024</i> wskaźnik ORR stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek chorych, którzy osiągnęli CR lub PR. W badaniu <i>FIGHT-202</i> oceniany był według kryteriów RECIST 1.1. [RECIST].</u> W ramach odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>FIGHT-202</i> i badaniu <i>Parisi 2024</i> analizowano także następujące kategorie punktów końcowych: • CR – odpowiedź całkowita; • PR – odpowiedź częściowa; • SDi – stabilizacja choroby; • PD – progresja choroby. Na podstawie badania <i>FIGHT-202</i> analizowano również następujące <u>punkty końcowe</u>, które stanowiły <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: • DOR – czas trwania odpowiedzi, definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu; • DCR – wskaźnik kontroli choroby, definiowany jako osiągnięcie CR, PD lub SDi. Odpowiedź kliniczna była oceniana przez niezależny komitet radiologiczny (badanie <i>FIGHT-202</i>) oraz przez badacza w ośrodku. W badaniu <i>FIGHT-202</i> stopień zaawansowania choroby oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego co 6 tyg. do 12. tyg., a następnie co 9 tyg. W badaniu <i>Ding 2025</i> przedstawiono oceniany przez lekarza, rzeczywisty wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, jako suma CR i PR), oraz CR, PR, SDi, PD. Dodatkowo oceniano rzeczywisty wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako odsetek	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR), tym leczenie skuteczniejsze. Im niższa częstość występowania PD, tym leczenie skuteczniejsze. Interpretacja SDi zależy od pozostałych składowych oceny odpowiedzi (tj. CR, PR i PD).	Wydłużenie czasu przeżycia jest trudne do osiągnięcia, a uzyskanie ORR może być dodatkowym elementem oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w klinicznej praktyce. Umożliwiają ujednolicenie monitorowania skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecane do oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych [Płużański 2014].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		chorych z radiologicznymi dowodami na CR, PR lub SDi. Wartości ORR i DCR stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe. W badaniu <i>Saverno 2025</i> przedstawiono rzeczywisty wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, jako suma CR i PR), oraz CR, PR, SDi, PD.		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<i>FIGHT-202</i> <i>Parisi 2024</i> <i>Ding 2025</i> <i>Saverno 2025</i>	W badaniu <i>FIGHT-202</i> i <i>Parisi 2024</i> PFS definiowano jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do progresji choroby lub zgonu i stanowiło <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> . W badaniu <i>Ding 2025</i> przedstawiono oceniany przez lekarza, rzeczywisty czas przeżycia bez progresji choroby. Rzeczywisty PFS stanowił jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniu <i>Saverno 2025</i> przedstawiono rzeczywisty czas przeżycia bez progresji choroby zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia pemigatynibem do momentu zgłoszonej przez lekarza progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.	U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy [Ocana 2011]. Znaczenie PFS jest uzależnione od stadium zaawansowania choroby onkologicznej. We wskazaniach adjuwantowych, w pierwszych liniach leczenia chorób przewlekłych jest akceptowalnym punktem końcowym. W przerzutowym stadium choroby należy wesprzeć wnioskowanie wynikami dot. OS i/ lub jakości życia [Raport HTAR-HTAA 2022]. Progresja związana z objawami jest często istotnym klinicznie punktem końcowym, natomiast progresja oceniana według kryteriów RECIST jest zastępczym punktem końcowym [Raport HTAR-HTAA 2022].
Przeżycie całkowite (OS)	<i>FIGHT-202</i> <i>Parisi 2024</i> <i>Ding 2025</i> <i>Saverno 2025</i>	Przeżycie całkowite, definiowane jako czas od przyjęcia pierwszej dawki do zgonu z dowolnej przyczyny, analizowane było jako <u>drugorzędowy punkt końcowy w badaniach <i>FIGHT-202</i> oraz <i>Parisi 2024</i></u> . W badaniu <i>Parisi 2024</i> w przypadku chorych, którzy przeżyli do zakończenia analizy, OS było cenzurowane w ostatnim dniu obserwacji. W badaniu <i>Ding 2025</i> przedstawiono oceniany przez lekarza, rzeczywisty czas przeżycia wolnego od zgonu.	Im dłuższy OS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT prowadzonych wśród chorych na nowotwory. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć, a opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS konieczne jest jednak włączenie większej populacji badanej oraz zastosowanie dłuższego okresu obserwacji. Co istotne, stosowanie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający jego ocenę [FDA 2018].
Profil bezpieczeństwa – ogółem				
Bezpieczeństwo		Definicja: Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. Kierunek zmian Wzrost liczby zdarzeń/działłań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>FIGHT-202</i>	W badaniu <i>FIGHT-202</i> bezpieczeństwo i tolerancję PEM oceniano w oparciu o kryteria CTCAE w wersji 4.03 jako TEAE i analizowano podczas badań przesiewowych, w czasie leczenia, pod koniec leczenia i podczas dalszej obserwacji. Zgodnie z klasyfikacją MedDRA hiperfosfatemię definiowano jako podwyższone stężenie fosforu. Zgodnie z klasyfikacją MedDRA hipofosfatemię definiowano jako obniżone stężenie fosforu. Zgodnie z klasyfikacją MedDRA toksyczność paznokci definiowano jako: toksyczność paznokci, zaburzenia paznokci, przebarwienia paznokci, dyskomfort związany z paznokciami, dystrofia paznokci, przerost paznokci, bruzdy na paznokciach, zakażenie paznokci, onychalgia (ból paznokci), złamanie paznokcia, onycholiza (oddzielanie płytki paznokci), onychomadesis (łuszczenie płytki paznokci związane z oddzielaniem płytki paznokci) lub grzybica paznokci i zanokcica (zapalenie ropne wałów paznokciowych). Zgodnie z klasyfikacją MedDRA surowicze odwarstwienie siatkówki definiowano jako: odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, pogrubienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, fałdy naczyniówkowo-siatkówkowe, blizna naczyniówkowo-siatkówkowa, makulopatia (proces chorobowy związany z plamką żółtą).		
	<i>Parisi 2024</i>	Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Parisi 2024</i> stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> i była oceniana na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PEM, które mierzono i gromadzono zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE, wersja 5.0.		
	<i>Lindley 2024</i>	W badaniu <i>Lindley 2024</i> wystąpienie zdarzeń niepożądanych było monitorowane przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki PEM. Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano w skali od 1 do 4 zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 5.0. W przypadku zdarzeń niepożądanych lekarze odnotowywali, czy ich zdaniem miały one związek z PEM, jakie działania podjęto w związku z ich wystąpieniem, jaki był wynik zdarzenia i jego nasilenie. Zdarzenia niepożądane były uznawane za ciężkie, jeśli były śmiertelne lub zagrażały życiu, wymagały lub przedłużały hospitalizację, powodowały trwałą lub istotną niepełnosprawność, wynikały z nieprawidłowości lub wady wrodzonej lub były uważane za istotne zdarzenie medyczne, które nie spełniało innych kryteriów.		

Skróty: CR – odpowiedź całkowita; CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych; DCR – wskaźnik kontroli choroby; DOR – czas trwania odpowiedzi; GCP – dobra praktyka kliniczna; NCI – narodowy instytut ds. nowotworów w Wielkiej Brytanii; PD – progresja choroby; PR – odpowiedź częściowa; RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach łitych; SDi – stabilizacja choroby; TEAE – zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia

3.7.3. Badania pierwotne – porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.7.3.1. Punkty końcowe



3.7.4. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 3 publikacje EMA [EMA 2021, EMA RMP 2021, ChPL Pemazyre®];
- 1 publikacja FDA [FDA 2022];
- 1 rekord w bazie ADRReports [ADR 2025];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2025].

Z uwagi na brak możliwości wiarygodnego porównania profilu bezpieczeństwa PEM względem komparatora na podstawie odnalezionych badań klinicznych, do analizy włączono dokumenty poszczególnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla substancji wchodzących w skład schematu FOLFOX [ChPL Pemazyre®, ChPL Fluorouracil Accord®, ChPL Levofolic®, ChPL Oxaliplatin kabi®].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji.

Szczegółowy opis dokumentów odnalezionych w bazach dodatkowych znajduje się w rozdziałach 9 i 10.

3.8. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano porównań pośrednich poprzez wspólną referencję oraz metaanaliz. Porównanie jakie zostało przedstawione jest porównaniem wykonanym metodą MAIC, której głównym założeniem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji [AOTMiT 2019].

W związku z powyższym, ocena homogeniczności nie jest wymagana.

3.9. Ekstrakcja danych

3.9.1. Ekstrakcja badań dla PEM

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków ([REDACTED]) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Pemazyre®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.1;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.13);
- danych z wykresów nie odczytywano samodzielnie, ze względu na ryzyko błędu;
- dane z badań dla PEM ekstrahowano dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych;
- dla badania *FIGHT-202* ekstrahowano dane wyłącznie z publikacji *Vogel 2024*, zawierającej dane raportowane dla ostatniej dostępnej daty odcięcia (najdłuższy okres obserwacji);
- dodatkowo przedstawiono dane dotyczące zgonów (profil bezpieczeństwa) z publikacji *EMA 2021* (badanie *FIGHT-202*). Jest to jedyne źródło w którym występowanie zgonów przedstawiono w podziale na kohorty;

- dla badania *FIGHT-202* nie ekstrahowano punktów końcowych nie określonych jako pierwszo- bądź drugorzędowe, np. zmiana wielkości zmian dostępna w materiałach dodatkowych do publikacji *Vogel 2024*;
- dla badania *FIGHT-202* nie ekstrahowano wyników dla chorych ogółem (3 kohorty analizowane łącznie) oraz osobno dla kohort B (chorzy z innymi zmianami genetycznymi *FGF/FGFR2*) i C (chorzy bez zmian genetycznych *FGF/FGFR2*). Ekstrahowano dane wyłącznie dla populacji zgodnej z *ChPL Pemazyre®*, tj. chorych charakteryzujących się obecnością fuzji lub rearanżacji w genie *FGFR2*;
- w przypadku podania przez autorów wyniku w postaci dwóch miar, np. *n (%)* i *% (95% CI)*, przedstawiono wybraną formę, spójną do zestawienia z pozostałymi wynikami;
- z publikacji *Parisi 2024* nie ekstrahowano wyników dla pierwszej linii leczenia (kryteria PICOS uwzględniały chorych w co najmniej II linii leczenia);
- z publikacji *Parisi 2024* nie ekstrahowano wyników dla chemioterapii ogółem, gdzie podawano różne schematy chemioterapii;
- z publikacji *Parisi 2024* nie ekstrahowano punktów końcowych dla kolejnych linii leczenia zastosowanych po progresji PEM;
- z publikacji *Parisi 2024* nie ekstrahowano zdarzeń niepożądanych o 1. i 2. stopniu nasilenia (ekstrahowano wyłącznie dane dot. zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. stopnia);
- z badania *Ding 2025* nie ekstrahowano danych dotyczących stężeń markerów nowotworowych (CA19-9).

3.9.2. Analiza MAIC

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli w załączniku 14.11.3.

3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.11.1. Badanie *FIGHT-202*

Ocenę skuteczności w badaniu oceniano w populacji chorych z potwierdzonym statusem mutacji *FGF/FGFR*, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę PEM.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź ORR w kohorcie A, oceniana przez niezależny komitet. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena ORR w pozostałych kohortach, które nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.

Jako dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano:

- PFS;
- czas trwania odpowiedzi (DOR);
- wskaźnik kontroli choroby (DCR);
- OS.

W celu oszacowania 95% przedziału ufności (CI) dla ORR oraz DCR zastosowano metodę Clopper-Pearsona. Do oceny prawdopodobieństwa PFS, DOR oraz OS wykorzystano metodę Kaplan-Meiera. Dodatkowo przeprowadzono analizę PFS, DOR oraz OS w podgrupach, w oparciu dane demograficzne oraz początkową charakterystykę kliniczną.

Populację w analizie bezpieczeństwa stanowili wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę PEM. Wyniki analizy bezpieczeństwa oceniano metodą opisową.

3.11.2. Badania obserwacyjne

Główne wyniki pochodzące z badań obserwacyjnych zostały przedstawione w sposób opisowy.

W badaniu *Parisi 2024* przeprowadzono dodatkową analizę różnic między podgrupami chorych w zależności od wybranych zmiennych. Różnice między zmiennymi kategorycznymi analizowano za pomocą dokładnego testu Fishera lub testu chi-kwadrat, natomiast różnice między zmiennymi ciągłymi oceniano za pomocą testu T-Studenta lub testu U Manna-Whitney'a. Wyniki dotyczące przeżycia obliczano metodą Kaplan-Meiera. Regresja

proporcjonalnego ryzyka Coxa została wykorzystana do jednowymiarowej analizy PFS i OS oraz oszacowania współczynników ryzyka (HR) z 95% przedziałami ufności (CI).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu *Ding 2025* były ORR, DCR i PFS oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu *Saverno 2025*, dla chorych bez udokumentowanego zdarzenia progresji choroby, zdarzenie progresji zostało przypisane w momencie zakończenia leczenia, jeśli powodem zakończenia leczenia była zgłoszona progresja choroby. Chorzy bez udokumentowanego zdarzenia progresji byli cenzurowani w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, jeśli powód zakończenia leczenia nie został zgłoszony jako progresja choroby. Chorzy bez udokumentowanego zdarzenia progresji lub daty rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej byli cenzurowani zgodnie z datą zakończenia leczenia lub datą ostatniego kontaktu, jeśli chory nadal otrzymywał pemigatynib.

3.11.3. Metodyka porównania MAIC

Analiza MAIC stanowi metodę porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z różnic w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych chorych (IPD) dla przynajmniej jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki, wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora [AOTMiT 2019].



¹⁴jednostka wsparcia decyzji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



4. Ocena skuteczności PEM na podstawie badania *FIGHT-202*

Skuteczność pemigatynibu została oceniona na podstawie jednoramiennego badania *FIGHT-202* względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - ORR, w tym CR i PR;
 - DCR;
 - SDi;
 - PD;
 - DOR;
- PFS;
- OS.

Wyniki badania *FIGHT-202* opublikowano w 2 publikacjach pełnotekstowych: *Abou-Alfa 2020* (data odcięcia wyników: 22 marca 2019 r.) oraz *Vogel 2024* (data odcięcia wyników: 8 lipca 2021 r.). W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki z publikacji *Vogel 2024* (o najdłuższym okresie obserwacji). Ponadto warto podkreślić, że w publikacji z 2024 roku, zawarte dostały wyniki końcowe.

W badaniu *FIGHT-202* analizowano 3 kohorty chorych. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla kohorty A, obejmującej 108 chorych z fuzjami lub rearanżacjami genu *FGFR2*. Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła dla tej kohorty chorych 42,9 (19,9; 52,2) mies.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie ORR raportowano u 40 (37%) chorych w czasie 42,9 miesięcy okresu obserwacji, spośród których całkowita odpowiedź wystąpiła u 3 chorych, a częściowa odpowiedź u 37 chorych (odpowiednio 2,8% i 34,3%). Obiektywną odpowiedź na leczenie trwającą ≥ 12 -miesięcy osiągnęło 12 chorych (30% z 40 wszystkich chorych osiągających ORR).

Kontrolę choroby definiowaną jako wystąpienie odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub stabilizacji choroby stwierdzono u 82,4% chorych. W czasie blisko 43 miesięcy okresu obserwacji, spośród wszystkich chorych, progresję jako najlepszą odpowiedź na leczenie, stwierdzono jedynie u około 15% chorych.

Ponadto, autorzy publikacji przeprowadzili dodatkową analizę podgrup dla ORR. Analiza podgrup w zależności od linii leczenia w ramach której zastosowano PEM wykazała zbliżony odsetek uzyskania ORR niezależnie od linii leczenia (36,9% dla PEM w II linii leczenia, 36,7% PEM w III linii leczenia oraz 38,5% PEM w co najmniej IV linii leczenia).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli. Wyniki dla podgrup przedstawiono w załączniku 14.1.

Tabela 7.
Odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Obiektywna odpowiedź na leczenie – pierwszorzędowy punkt końcowy				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	ORR	40 (37,0)*	108^
		ORR trwająca ≥12 mies.	12 (30,0)	40^^
Najlepsza odpowiedź na leczenie				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	CR	3 (2,8)	108^
		PR	37 (34,3)	108^
		SDi	49 (45,4)	108^
		Progresja choroby	16 (14,8)	108^
Wskaźnik kontroli choroby				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	DCR (CR+PR+SDi)	89 (82,4)**	108^

Skróty: DCO – data odcięcia

*95%CI: 27,9; 46,9 mies.

**95% CI: 73,9; 89,1 mies.

[^]wynik niedostępny dla 3 (2,8%) chorych

^{^^}obliczona na podstawie danych dla 40 chorych z uzyskaniem ORR w badaniu

4.1.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,7 mies.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			Mediana (zakres) [mies.]	N
Czas do uzyskania odpowiedzi				
<i>FIGHT-202</i> (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Ogółem	2,7 (0,7; 16,6)	108

4.1.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Dla DCO: 8 lipca 2021 r. mediana DOR u chorych z ORR wyniosła 9,1 mies. Na wykresie poniżej (Rysunek 3) przedstawiono rozkład prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w czasie całego okresu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na poniższym wykresie.

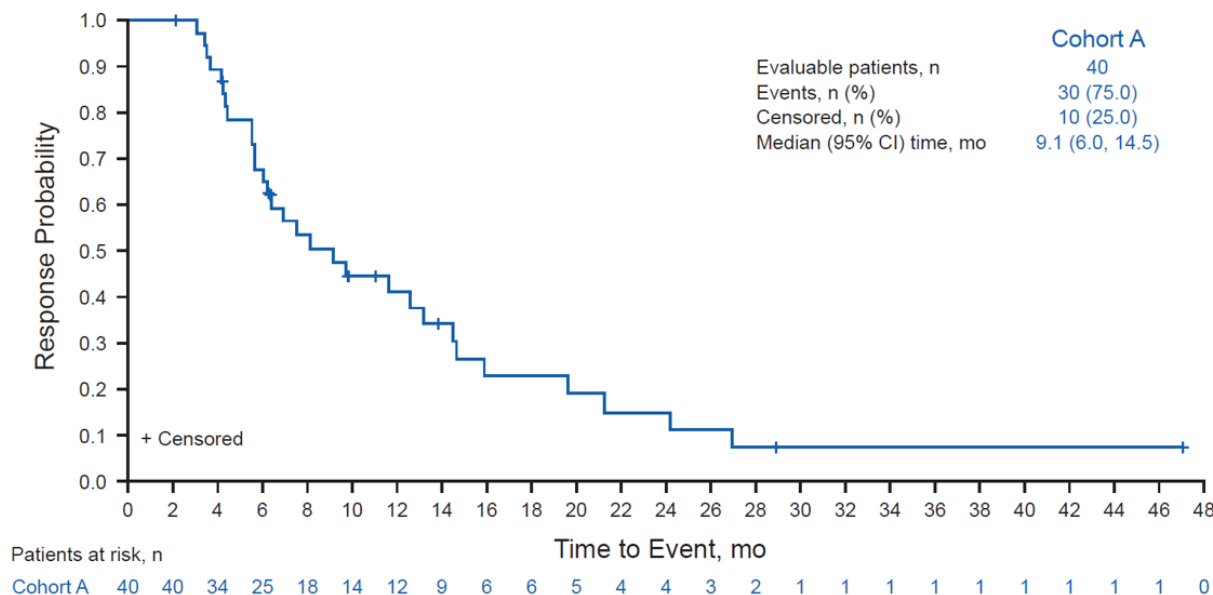
Tabela 9.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			Mediana (zakres) [mies.]	N
DOR u chorych z ORR				
<i>FIGHT-202</i> (<i>Vogel 2024</i>)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Ogółem	9,1 (6,0; 14,5)	40*

*30 (75,0%) chorych ze zdarzeniem oraz 10 (25,0%) chorych ocenianych

Rysunek 3.

Prawdopodobieństwo utrzymania DOR w oparciu o ocenę niezależnej komisji



Źródło: Vogel 2024

Co więcej dla DCO: 8 lipca 2021 r. prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy wyniosło odpowiednio ok. 68% i ok. 41%.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi – estymacja Kaplan-Meiera

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	PEM	
			Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Utrzymanie odpowiedzi w czasie 6 mies.	67,8 (50,4; 80,3)	108
		Utrzymanie odpowiedzi w czasie 12 mies.	41,2 (24,8; 56,8)	108

4.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

4.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla DCO: 8 lipca 2021 r. mediana PFS u chorych wyniosła 7,0 mies.

Dodatkowo autorzy publikacji przeprowadzili analizę podgrup dla PFS. Wyniki w podziale na podgrupy chorych były względem siebie zbliżone. Mediana PFS dla PEM stosowanego w II linii leczenia wyniosła 7,0 mies., dla PEM w III linii leczenia: 8,9 mies., natomiast dla PEM w co najmniej IV linii leczenia: 6,8 mies.).

Na wykresie (Rysunek 4) przedstawiono wyniki dla wszystkich kohort w badaniu. Przedmiotem niniejszej analizy są chorzy z fuzją lub rearanżacją *FGFR2* – kohorta A.

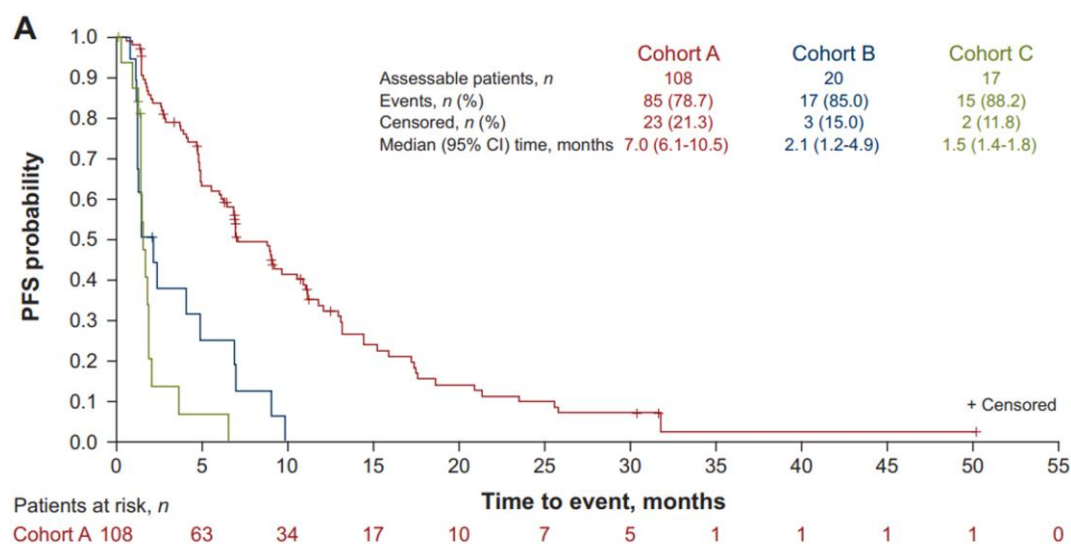
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli i na poniższym wykresie. Wyniki dla podgrup przedstawiono w załączniku 14.1.

Tabela 11.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			Mediana (zakres) [mies.]	N
PFS				
<i>FIGHT-202</i> <i>(Vogel 2024)</i>	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Ogółem	7,0 (6,1; 10,5)	108*

*85 (78,7%) chorych ze zdarzeniem oraz 23 (21,3%) chorych ocenzonego

Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo utrzymania PFS*



*przedmiotem niniejszej analizy, spełniającej kryteria włączenia jest kohorta A (Cohort A)
Źródło: Vogel 2024

4.2.2. Prawdopodobieństwo utrzymania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla DCO: 8 lipca 2021 r. prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 6 i 12 miesięcy wyniosło odpowiednio ok. 61% i ok. 32%.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo utrzymania PFS – estymacja Kaplan-Meiera

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	PEM	
			Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo utrzymania PFS				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Utrzymanie PFS w czasie 6 mies.	61,1 (51,0; 69,8)	108
		Utrzymanie PFS w czasie 12 mies.	32,3 (22,9; 42,1)	108

4.3. Przeżycie całkowite

4.3.1. Czas przeżycia całkowitego

Dla DCO: 8 lipca 2021 r. mediana OS u chorych wyniosła 17,5 mies. Dłuższy OS raportowano u chorych z odpowiedzią na leczenie (46,1 mies.) względem chorych bez odpowiedzi na leczenie (13,7 mies.), co przedstawiają również dane na wykresie (Rysunek 5).

Dodatkowo autorzy publikacji przeprowadzili analizę podgrup dla OS. Wyniki w podziale na podgrupy chorych były względem siebie zbliżone. Mediana OS dla PEM stosowanego w II linii leczenia wyniosła 17,8 mies., dla PEM w III linii leczenia: 16,5 mies., natomiast dla PEM w co najmniej IV linii leczenia: 14,8 mies.).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na poniższym rysunku. Wyniki dla podgrup przedstawiono w załączniku 14.1.

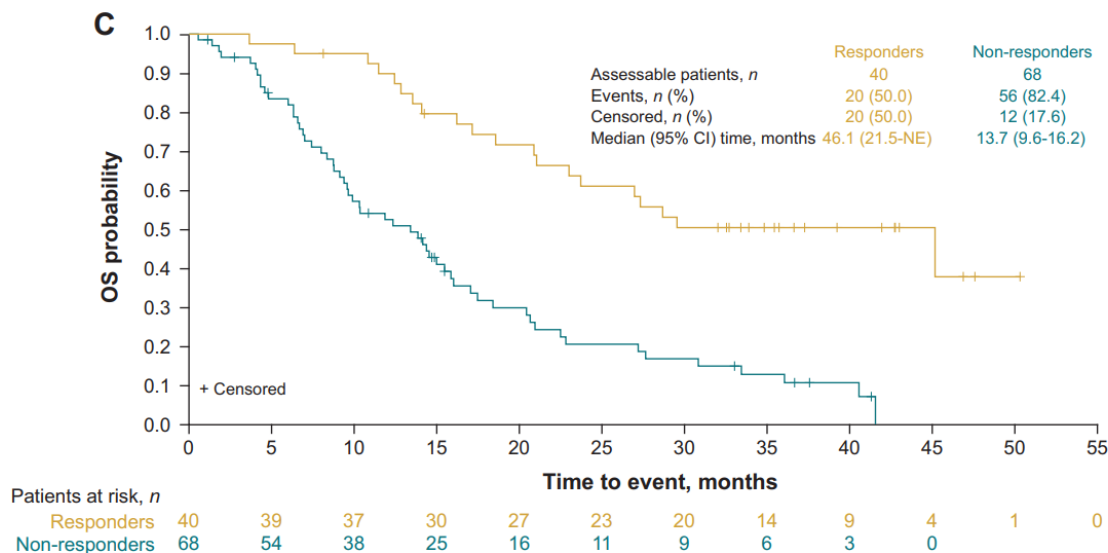
Tabela 13.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Populacja	PEM	
			Mediana (zakres) [mies.]	N
OS				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Chorzy ogółem	17,5 (14,4; 22,9)	108*
		Chorzy, którzy osiągnęli ORR	46,1 (21,5; n/o)	40
		Chorzy, którzy nie osiągnęli ORR	13,7 (9,6; 16,2)	68

Skróty: n/o – nie osiągnięto

*76 (70,4%) chorych ze zgonem oraz 32 (29,6%) chorych ocenzonego

Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo utrzymania OS



Skróty: NE – nie osiągnięto

Źródło: Vogel 2024

4.3.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Dla DCO: 8 lipca 2021 r. prawdopodobieństwo OS przez 6 i 12 miesięcy wyniosło odpowiednio ok. 89% i ok. 68%.

Dane literaturowe dla chorych na CCA, wskazują, że w 2020 roku w Polsce zgon w czasie 1 roku od rozpoznania wystąpił aż u 63% chorych [KRN 2023]. Pomimo, iż od 2024 roku, u chorych na CCA dostępne jest leczenie durwalumabem w I linii (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną), 12-miesięczne przeżycie w tej grupie chorych wynosi jedynie ok. 54% [BSG

2023]. Przy chorobie o złym rokowaniu, jakim jest CCA, 12-miesięczne przeżycie wynoszące ok. 68% wskazuje na wysoką skuteczność leczenia PEM.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Prawdopodobieństwo OS – estymacja Kaplan-Meiera

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	PEM	
			Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo OS				
<i>FIGHT-202</i> <i>(Vogel 2024)</i>	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	6-miesięczne przeżycie (OS)	88,7 (81,0; 93,4)	108
		12-miesięczne przeżycie (OS)	67,6 (57,7; 75,6)	108

5. Ocena bezpieczeństwa PEM na podstawie badania *FIGHT-202*

Ocenę profilu bezpieczeństwa pemigatynibu została oceniona na podstawie jednoramiennego badania *FIGHT-202* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- TEAE związane z leczeniem;
- TEAE.

Wyniki badania *FIGHT-202* opublikowano w 2 publikacjach pełnotekstowych: *Abou-Alfa 2020* (data odcięcia wyników: 22 marca 2019 r.) oraz *Vogel 2024* (data odcięcia wyników: 8 lipca 2021 r.). W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki z publikacji *Vogel 2024* (o najdłuższym okresie obserwacji). Dodatkowo wyniki dotyczące zgonów przedstawiono na podstawie *EMA 2021* (data odcięcia wyników: 7 kwietnia 2020 r.).

W badaniu *FIGHT-202* analizowano 3 kohorty chorych. Kryteria włączenia do analizy spełnione zostały wyłącznie przez chorych z kohorty A (chorych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*), dlatego poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej podgrupy chorych. Mediana (zakres) okresu obserwacji w publikacji *Vogel 2024* wynosiła dla tej kohorty chorych 42,9 (19,9; 52,2) mies.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Zgony

W dokumencie *EMA 2021* przedstawiono częstość występowania zgonów w podziale na kohorty chorych w badaniu *FIGHT-202*. Postanowiono uwzględnić te wyniki, ponieważ w publikacji *Vogel 2024* częstość występowania zgonów w ocenie bezpieczeństwa podano dla ogólnej populacji.

W kohorcie A w badaniu *FIGHT-202* zgon raportowano u 3 (2,8%) ze 108 chorych w czasie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 27,91 mies. (data odcięcia: 7 kwietnia 2020 r.). Zgony w tej grupie związane były wyniszczeniem z niedożywienia oraz niedrożnością dróg żółciowych. Należy pokreślić, że wg autorów publikacji, żadne z ww. zdarzeń nie było związanych ze stosowaniem PEM.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Zgony ogółem				
FIGHT-202 (EMA 2021)	27,91 (b/d) DCO: 7 kwietnia 2020 r.	Zgony ogółem	3 (2,8)*	108
		Zgony związane z leczeniem	0 (0,0)	108

*zgony związane z wyniszczeniem z niedożywienia i niedrożnością dróg żółciowych

5.2. TEAE związane z leczeniem

Dla daty odcięcia 8 lipca 2021 r. TEAE związane z leczeniem raportowano u 94,4% chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: łysienie (56,5%), hiperfosfatemia (50,9%) oraz biegunka (40,7%).

Zdarzenia TEAE związane z leczeniem o nasileniu co najmniej 3. stopnia raportowano u 37% chorych stosujących PEM. Najczęściej występującymi TEAE związanymi z leczeniem o nasileniu ≥ 3 . stopnia były: hipofosfatemia (10,2%) oraz zapalenie jamy ustnej (8,3%). Pozostałe zdarzenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia występowały u mniej niż 5% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
TEAE związane z leczeniem ogółem				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Ogółem	102 (94,4)	108
		O nasileniu ≥3. stopnia	40 (37,0)	108
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Hiperfosfatemia	55 (50,9)	108
		Hiperfosfatemia o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Obniżenie apetytu	25 (23,1)	108
		Obniżenie apetytu o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Hipofosfatemia	17 (15,7)	108
		Hipofosfatemia o nasileniu ≥3. stopnia	11 (10,2)	108
		Zmniejszenie masy ciała	11 (10,2)	108

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
		Zmniejszenie masy ciała o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Niedobór sodu	3 (2,8)	108
		Niedobór sodu o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
Zaburzenia układu nerwowego				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Zaburzenia smaku	42 (38,9)	108
		Zaburzenia smaku o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia w obrębie oka				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Suchość oka	33 (30,6)	108
		Suchość oka o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia żołądka i jelit				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Biegunka	44 (40,7)	108
		Biegunka o nasileniu ≥3. stopnia	4 (3,7)	108
		Zapalenie jamy ustnej	43 (39,8)	108
		Zapalenie jamy ustnej o nasileniu ≥3. stopnia	9 (8,3)	108
		Suchość w jamie ustnej	38 (35,2)	108
		Suchość w jamie ustnej o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Nudności	32 (29,6)	108
		Nudności o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108
		Zaparcie	21 (19,4)	108
		Zaparcie o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Wymioty	15 (13,9)	108
		Wymioty o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Łysienie	62 (56,5)	108
		Łysienie o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Suchość skóry	24 (22,2)	108
		Suchość skóry o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	22 (20,4)	108
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa o nasileniu ≥3. stopnia	6 (5,6)	108
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Ból stawów	21 (19,4)	108
		Ból stawów o nasileniu ≥3. stopnia	5 (4,6)	108
		Ból kończyn	15 (13,9)	108
		Ból kończyn o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	42,9 (19,9; 52,2)	Zmęczenie	38 (35,2)	108

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
<i>FIGHT-202</i> (Vogel 2024)	DCO: 8 lipca 2021 r.	Zmęczenie o nasileniu ≥ 3 . stopnia	2 (1,9)	108

5.3. TEAE

Dla daty odcięcia 8 lipca 2021 r. u wszystkich chorych raportowano wystąpienie TEAE. Najczęściej występującymi (>50%) zdarzeniami były łysienie (59,3%), hiperfosfatemia (55,6%) oraz biegunka (53,7%).

Zdarzenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 66,7% chorych. Najczęściej występującymi TEAE występującymi w czasie leczenia o nasileniu ≥ 3 . stopnia były: hipofosfatemia (14,8%), zapalenie jamy ustnej (9,3%), ból stawów (6,5%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (6,5%) oraz ból brzucha (5,6%). Pozostałe zdarzenia raportowano u <5% chorych.

Autorzy publikacji podali informację, iż żadne ze zdarzeń nie prowadziło do przerwania leczenia PEM.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Częstość występowania TEAE*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
TEAE ogółem				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Ogółem	108 (100,0)	108
		O nasileniu ≥3. stopnia	72 (66,7)	108
		Prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	108
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Zakażenie dróg moczowych	21 (19,4)	108
		Zakażenie dróg moczowych o nasileniu ≥3. stopnia	3 (2,8)	108
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Niedokrwistość	16 (14,8)	108
		Niedokrwistość o nasileniu ≥3. stopnia	3 (2,8)	108
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Hiperfosfatemia	60 (55,6)	108
		Hiperfosfatemia o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
		Obniżenie apetytu	34 (31,5)	108
		Obniżenie apetytu o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Hipofosfatemia	28 (25,9)	108
		Hipofosfatemia o nasileniu ≥3. stopnia	16 (14,8)	108
		Zmniejszenie masy ciała	20 (18,5)	108
		Zmniejszenie masy ciała o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108
		Hiperkalcemia	17 (15,7)	108
		Hiperkalcemia o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108
		Odwodnienie	17 (15,7)	108
		Odwodnienie o nasileniu ≥3. stopnia	3 (2,8)	108
Zaburzenia układu nerwowego				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Zaburzenia smaku	45 (41,7)	108
		Zaburzenia smaku o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Ból głowy	20 (18,5)	108
		Ból głowy o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Zawroty głowy	19 (17,6)	108
		Zawroty głowy o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia psychiczne				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Bezsenna noc	13 (12,0)	108
		Bezsenna noc o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia w obrębie oka				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Suchość oka	38 (35,2)	108
		Suchość oka o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Krwawienie z nosa	19 (17,6)	108
		Krwawienie z nosa o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Duszności	11 (10,2)	108
		Duszności o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108
Zaburzenia żołądka i jelit				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Biegunka	58 (53,7)	108
		Biegunka o nasileniu ≥3. stopnia	4 (3,7)	108
		Zapalenie jamy ustnej	46 (42,6)	108
		Zapalenie jamy ustnej o nasileniu ≥3. stopnia	10 (9,3)	108
		Suchość w jamie ustnej	42 (38,9)	108
		Suchość w jamie ustnej o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
		Nudności	46 (42,6)	108
		Nudności o nasileniu ≥3. stopnia	3 (2,8)	108
		Zaparcie	46 (42,6)	108
		Zaparcie o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Wymioty	36 (33,3)	108
		Wymioty o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108
		Ból brzucha	25 (23,1)	108
		Ból brzucha o nasileniu ≥3. stopnia	6 (5,6)	108
		Niestrawność	14 (13,0)	108
		Niestrawność o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Choroba refluksowa żołądkowo- przelykowa	13 (12,0)	108
		Choroba refluksowa żołądkowo- przelykowa o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Ból w nadbrzuszu	12 (11,1)	108
		Ból w nadbrzuszu o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Łysienie	64 (59,3)	108
		Łysienie o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
		Suchość skóry	30 (27,8)	108
		Suchość skóry o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	23 (21,3)	108
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa o nasileniu ≥3. stopnia	7 (6,5)	108
		Świąd	13 (12,0)	108
		Świąd o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Ból stawów	37 (34,3)	108
		Ból stawów o nasileniu ≥3. stopnia	7 (6,5)	108
		Ból pleców	27 (25,0)	108
		Ból pleców o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Ból kończyn	26 (24,1)	108
		Ból kończyn o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Ból mięśni	15 (13,9)	108
		Ból mięśni o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Zmęczenie	50 (46,3)	108
		Zmęczenie o nasileniu ≥3. stopnia	5 (4,6)	108

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
		Obrzęk obwodowy	16 (14,8)	108
		Obrzęk obwodowy o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Gorączka	15 (13,9)	108
		Gorączka o nasileniu ≥3. stopnia	1 (0,9)	108
		Osłabienie	15 (13,9)	108
		Osłabienie o nasileniu ≥3. stopnia	0 (0,0)	108
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
FIGHT-202 (Vogel 2024)	42,9 (19,9; 52,2) DCO: 8 lipca 2021 r.	Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi	12 (11,1)	108
		Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi o nasileniu ≥3. stopnia	3 (2,8)	108
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	12 (11,1)	108
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej o nasileniu ≥3. stopnia	2 (1,9)	108

*przedstawiono wyłącznie zdarzenia, które wystąpiły ogółem u co najmniej 10% chorych

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Ocena skuteczności PEM na podstawie badań obserwacyjnych

Skuteczność praktyczną pemigatynibu przedstawiono na podstawie badań:

- *Parisi 2024* – obejmującego dane z dwóch europejskich badań obserwacyjnych *PEMI-REAL* i *PEMI-BIL*;
- *Ding 2025* – obejmującego dane z kanadyjskiego programu wsparcia chorych;
- *Saverno 2025* – obejmującego dane z dokumentacji medycznej dorosłych chorych leczonych w Stanach Zjednoczonych.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie:
 - ORR, w tym CR i PR;
 - DCR;
 - SDi;
 - PD;
 - DOR;
- PFS;
- OS.

Mediana okresu obserwacji wynosiła:

- 19,5 (95% CI: 15,0; 30,5) mies. w badaniu *Parisi 2024*;
- 12,6 (zakres: 2,3; 28,4) mies. w badaniu *Ding 2025*;
- 6,5 (zakres: 1,7; 21,7) mies. w badaniu *Saverno 2025*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Parisi 2024* 45,8% chorych uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie PEM w czasie 19,5 miesięcy obserwacji, z czego 2 (2,8%) chorych uzyskało odpowiedź całkowitą, a pozostali odpowiedź częściową (43,1%). Stabilizację choroby raportowano u blisko 40% chorych. Warto wskazać, iż kontrolę choroby uzyskało 84,7% chorych.

W badaniu *Ding 2025* w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej 55,6% i 88,9% chorych uzyskało odpowiednio ORR i DCR. Odpowiedź częściową zgłosiło 55,6% chorych, u żadnego chorego nie odnotowano natomiast CR.

W badaniu *Saverno 2025* w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej 59,2% chorych uzyskało ORR. Odpowiedź CR i PR odnotowano u odpowiednio 5,0% i 54,2% chorych.

Uzyskane wyniki z badania obserwacyjnego potwierdzają skuteczność PEM w populacji docelowej w rzeczywistej praktyce klinicznej. Zestawienie wyników względem badania jednoramiennego *FIGHT-202* ograniczone jest ze względu na różnicę długości okresu obserwacji. Niemniej jednak wyniki obu badań wskazują na wysoką skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli. Wyniki dla podgrup przedstawiono w załączniku 14.2.

Tabela 21.
Odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie				
Parisi 2024	19,5	ORR – pierwszorzędowy punkt końcowy	33 (45,8)	72*
Ding 2025	12,6	ORR** – pierwszorzędowy punkt końcowy	10 (55,6)	18
Saverno 2025	6,5	ORR**	71 (59,2)	120
Najlepsza odpowiedź na leczenie				
Parisi 2024	19,5	CR	2 (2,8)^	72*
		PR	31 (43,1)	
		SDi	28 (38,9)^	
		PD	9 (12,5)	
Saverno 2025	6,5	CR**	6 (5,0)	120
		PR**	65 (54,2)	
		SDi**	33 (27,5)	
		PD**	12 (10,0)	
		Nie określono	4 (3,3)	
Najlepsza radiologiczna odpowiedź na leczenie				
Ding 2025	12,6	CR**	0 (0,0)	18
		PR**	10 (55,6)	
		SDi**	6 (33,3)	
		PD**	1 (5,6)	
		Nie określono	1 (5,6)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Wskaźnik kontroli choroby				
Parisi 2024	19,5	DCR (CR+PR+SDi)	61 (84,7)	72*
Ding 2025	12,6	DCR (CR+PR+SDi) – pierwszorzędowy punkt końcowy	16 (88,9)	18

*brak danych dla 2 (2,7%) chorych

**w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

^zidentyfikowano niewielki błąd obliczeń dotyczący zaokrąglenia odsetków do wartości dziesiętnych (w publikacji podano 2 (2,7%) oraz 28 (38,8%).

7.1.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniu *Saverno 2025* wyniosła 3,5 mies.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			Mediana (IQR) [mies.]	N
Czas do uzyskania odpowiedzi				
Saverno 2025	6,5	Chorzy z CR lub PR	3,5 (2,9; 4,2)	120

7.1.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana DOR w badaniu *Parisi 2024* wyniosła 7 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
DOR				
Parisi 2024	19,5	DOR	7 (5,8; 9,3)*	72

*średnia: 8,2 (odchylenie standardowe [SD]: 3,9)

7.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

7.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu *Parisi 2024* mediana PFS dla chorych ogółem wyniosła 8,7 miesięcy. Analiza podgrup wykazała zbliżoną medianę PFS zarówno u chorych leczonych w ramach 2. linii, jak i ≥ 3 . linii leczenia. Brak różnic istotnych statystycznie zidentyfikowano również w porównaniu chorych, którzy zmniejszili dawkowanie PEM lub czasowo je przerwali oraz chorych bez zmian dawkowania PEM (13,5 mg przez cały czas leczenia).

W badaniach *Ding 2025* i *Saverno 2025* mediana PFS dla chorych ogółem wyniosła odpowiednio 12,1 mies. oraz 7,4 mies.

Wyniki badania obserwacyjnego potwierdzają skuteczność PEM wykazaną w badaniu *FIGHT-202* w zakresie oceny PFS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli, a zmianę prawdopodobieństwa przeżycia w czasie przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 8). Wykresy dotyczące analizy podgrup przedstawiono w załączniku 14.2.

Tabela 24.
Czas przeżycia wolnego od progresji

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies]	Populacja	PEM	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
PFS				
Parisi 2024	19,5	Chorzy ogółem	8,7 (7,3; 11,8)	72
		Chorzy w 2. linii leczenia PEM	8,6 (6,6; n/o)*^	43
		Chorzy w ≥3. linii leczenia PEM	9,7 (7; 14,9)^	29
		Chorzy bez zmiany dawkowania PEM (13,5 mg)	8,7 (6,2; 11,8)^^	45
		Chorzy, u których zmniejszono dawkę PEM lub przerwano czasowo dawkowanie PEM	14,9 (8; n/o)^^	27
Ding 2025	12,6	Chorzy ogółem	12,1 (7,2; n/o)**	18
Saverno 2025	6,5		7,4 (6,4; 8,6)***	120

*zidentyfikowano błąd publikacji: wskazano 2 różne wartości PFS dla PEM w II linii: 8,7 (95% CI: 6,6; n/o) mies. oraz 8,6 (95% CI: 6,6; n/o) mies.

**PFS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; pierwszorzędowy punkt końcowy

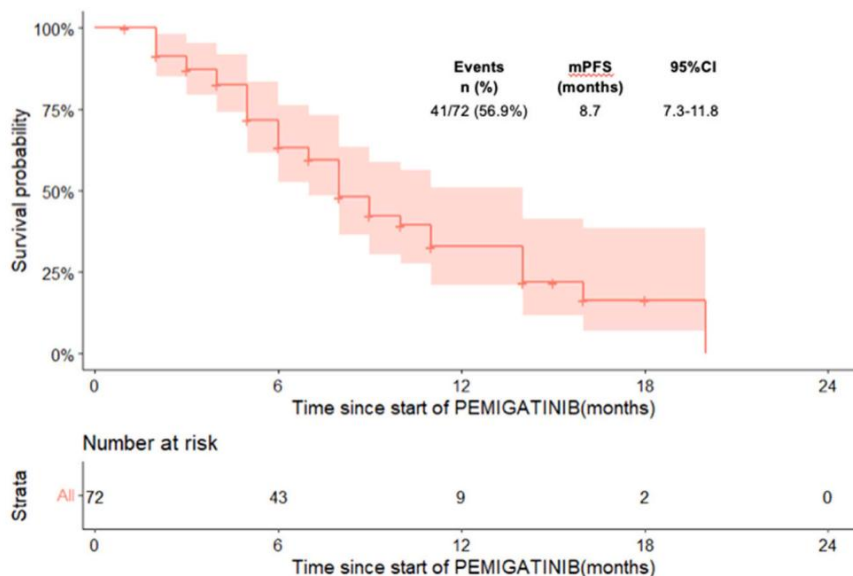
***PFS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

^autorzy badania nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy między PFS w grupie leczonej PEM w 2. linii względem grupy leczonej PEM w ≥ 3 linii: HR: 0,8 (95% CI: 0,5; 1,6); p-wartość=0,61

^^autorzy badania nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy między PFS w grupie chorych bez zmiany dawkowania PEM względem grupy chorych, u których zredukowano lub czasowo przerwano dawkowanie PEM: HR: 1,5 (95% CI: 0,8; 3,02); p-wartość=0,21

Rysunek 8.

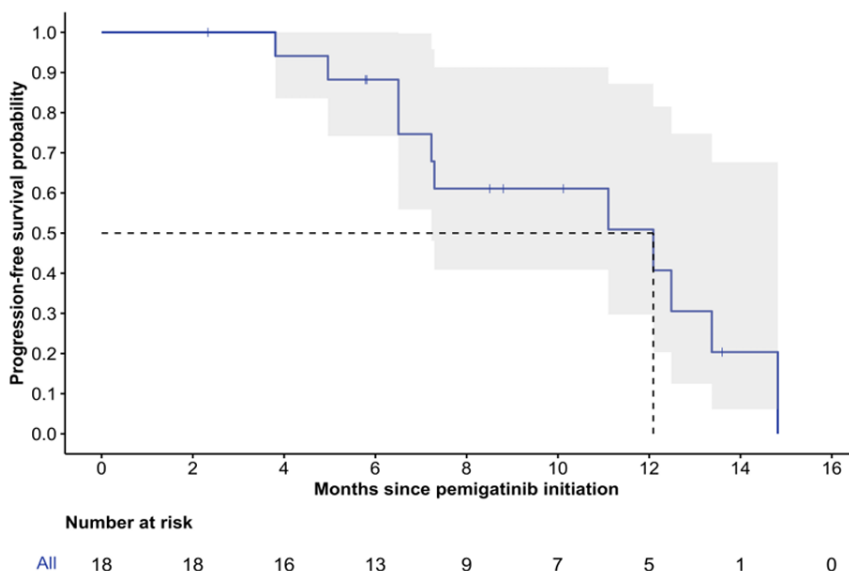
Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu *Parisi 2024*



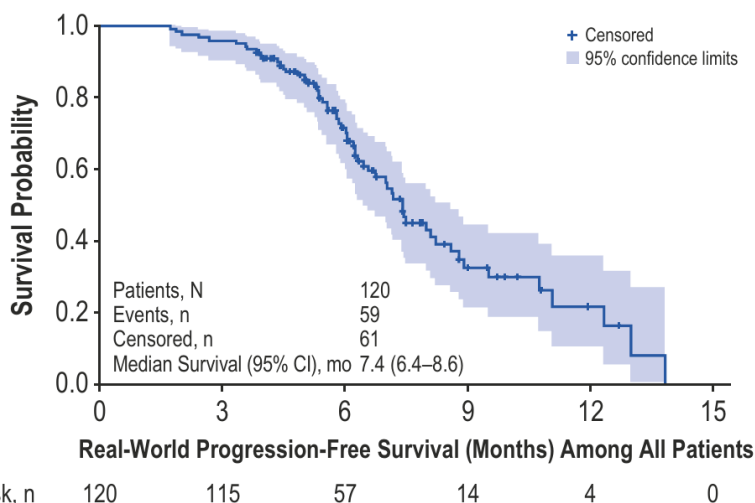
Źródło: *Parisi 2024*

Rysunek 9.

Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *Ding 2025*



Źródło: *Ding 2025*

Rysunek 10.
Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu Saverno 2025


Źródło: Saverno 2025

7.2.2. Prawdopodobieństwo progresji choroby lub zgonu

Wskaźnik rzeczywisty progresji choroby lub zgonu w czasie okresu obserwacji wynoszącego 19,5 miesięcy w badaniu *Parisi 2024* wyniósł 56,9%. Wyniki dla podgrup zawierały się w zakresie 44-66%. W badaniu *Saverno 2025* u ok. 51% stwierdzono progresję choroby lub zgon.

Prawdopodobieństwo PFS w czasie 6 i 12 miesięcy wyniosło odpowiednio ok. 63% i ok. 33%. Wyniki te są zbliżone do wyników otrzymanych w badaniu eksperymentalnym *FIGHT-202*, gdzie wartości te wyniosły odpowiednio: ok. 61% i ok. 32%.

W badaniach *Ding 2025* i *Saverno 2025* przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było wyższe – 6-miesięczne PFS wyniosło odpowiednio 88% i 71,5%.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli. Wykresy dotyczące analizy podgrup przedstawiono w załączniku 14.2.

Tabela 25.
Wskaźnik progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	PEM	
				n (%)	N
Wskaźnik progresji choroby lub zgonu					
Parisi 2024	19,5		Chorzy ogółem	41 (56,9)	72

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	PEM	
				n (%)	N
		Wskaźnik rzeczywisty	Chorzy w 2. linii leczenia PEM	22 (51,2)	43
			Chorzy w ≥3. linii leczenia PEM	19 (65,5)	29
			Chorzy bez zmiany dawkowania PEM (13,5 mg)	29 (64,4)	45
			Chorzy, u których zmniejszono dawkę PEM lub przerwano czasowo dawkowanie PEM	12 (44,4)	27
			Chorzy ogółem	59 (49,2)*	120
Saverno 2025	6,5				

*w publikacji wskazano, że 61 (50,8%) chorych zostało ocenianych – z przyczyn innych niż progresja choroby

Tabela 26.
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	PEM	
				Odsetek (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo PFS					
Parisi 2024	19,5	6-miesięczne PFS*	Chorzy ogółem	63,3** (b/d)	72
		12-miesięczne PFS*		32,8** (b/d)	72
Ding 2025	12,6	6-miesięczne PFS^		88 (74; 100)	18
Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu					
Saverno 2025	6,5	Wskaźnik PFS^ po 3 miesiącach	Chorzy ogółem	95,8 (90,3; 98,2)^^	120
		Wskaźnik PFS^ po 6 miesiącach		71,5 (61,4; 79,4)^^	

*w publikacji podano jedynie informację, że jest to 6- i 12-miesięczny wskaźnik PFS. Niemniej jednak na podstawie sposobu prezentacji wyników na wykresach założono, że jest to oszacowanie prawdopodobieństwa utrzymania PFS odpowiednio w czasie 6 oraz 12 mies.

**wartość oszacowana statystycznie przez autorów publikacji, wartość n niemożliwa do obliczenia

^w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

^^liczba chorych w grupie ryzyka, tj. chorych, u których zdarzenie PFS nie wystąpiło w 3. i 6. miesiącu obserwacji wynosiła odpowiednio 115 i 57 chorych

7.3. Przeżycie całkowite

7.3.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediana OS w badaniu *Parisi 2024* wyniosła 17,1 miesiący w czasie 19,5-miesięcznego okresu obserwacji. Z kolei w badaniu *Ding 2025* w czasie 12,6-miesięcznego okresu obserwacji mediana OS nie została osiągnięta.

Wyniki dla podgrup w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie różniły się między sobą istotnie statystycznie. Mediana OS w grupie chorych, którzy nie uzyskali ORR, była znacząco krótsza względem chorych, którzy uzyskali ORR.

Uzyskane wyniki z badania obserwacyjnego są zbieżne z wynikiem uzyskanym w badaniu *FIGHT-202*, w którym mediana OS wyniosła 17,5 mies.

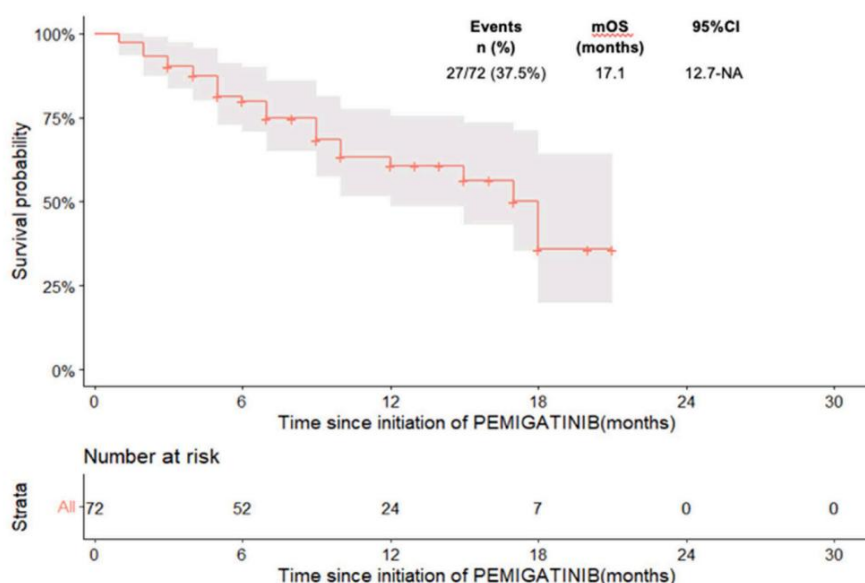
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli a zmianę prawdopodobieństwa przeżycia w czasie przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 11). Wykresy dotyczące analizy podgrup przedstawiono w załączniku 14.2.

Tabela 27.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies]	Podgrupa	PEM	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
OS				
Parisi 2024	19,5	Ogółem	17,1 (12,7; n/o)	72
		Chorzy, którzy osiągnęli ORR	18,7 (17,1; n/o)*	33
		Chorzy, którzy nie osiągnęli ORR	12,7 (7,7; n/o)*	39
Ding 2025	12,6	Chorzy ogółem	n/o	18

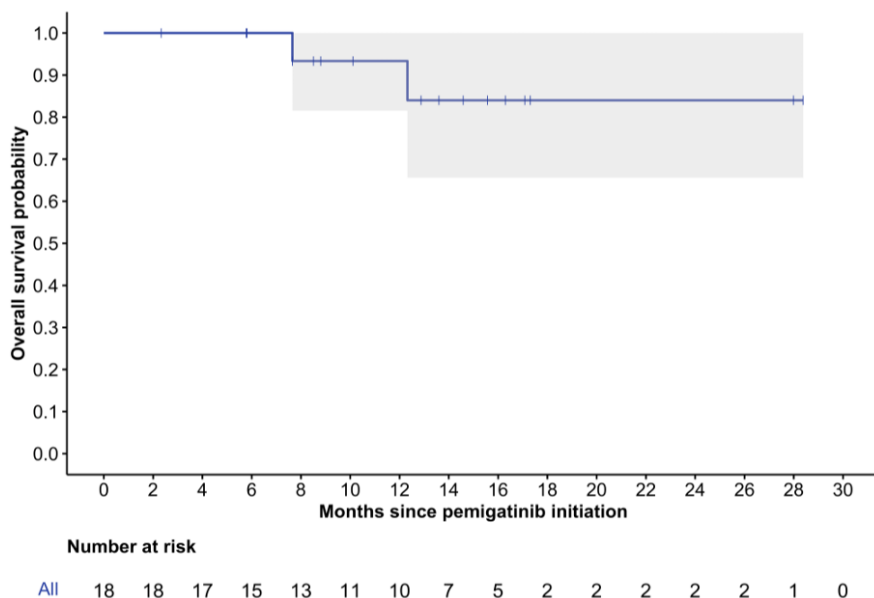
*autorzy badania stwierdzili istotną statystycznie różnicę między OS w grupie z ORR względem grupy bez ORR: HR: 0,38 (95% CI: 0,17; 0,87); p-wartość=0,016

Rysunek 11.
Przeżycie całkowite w badaniu *Parisi 2024*



Źródło: *Parisi 2024*

Rysunek 12.
Krzywa przeżycia całkowitego w badaniu *Ding 2025*



Źródło: *Ding 2025*

7.3.2. Prawdopodobieństwo zgonu

Rzeczywisty wskaźnik częstości zgonów w badaniu *Parisi 2024* wyniósł 37,5% dla 19,5-miesięcznego okresu obserwacji i był wyższy w grupie chorych, którzy nie osiągnęli ORR (ok. 46%) niż w grupie chorych, którzy osiągnęli ORR (ok. 27%).

Prawdopodobieństwo OS przez 6 i 12 miesięcy wyniosło odpowiednio ok. 80% i ok. 61% dla ogółu analizowanych chorych. Wyniki te (podobnie jak wyniki dot. prawdopodobieństwa PFS) są również zbliżone do wyników otrzymanych w badaniu eksperymentalnym *FIGHT-202*, gdzie wartości te wyniosły odpowiednio: ok. 89% i ok. 68%.

Przeżycie wolne od zgonu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w pozostałych badaniach było wyższe. W badaniu *Saverno 2025* 6-miesięczne OS wyniosło 88,4%, z kolei w badaniu *Ding 2025* 12- i 24-miesięczne OS wyniosło odpowiednio 93% i 84%.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli. Wykresy dotyczące analizy podgrup przedstawiono w załączniku 14.2.

Tabela 28.
Wskaźnik częstości zgonów

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	PEM	
				n (%)	N
Wskaźnik częstości zgonów					
Parisi 2024	19,5	Wskaźnik rzeczywisty	Ogółem	27 (37,5)	72
			Chorzy, którzy osiągnęli ORR	9 (27,3)	33
			Chorzy, którzy nie osiągnęli ORR	18 (46,2)	39
			Chorzy w 2. linii leczenia PEM	22 (51,2)	43

Tabela 29.
Prawdopodobieństwo OS

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	PEM	
				Odsetek (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo OS					
Parisi 2024	19,5	6-miesięczne przeżycie (OS)*	Ogółem	79,8** (b/d)	72
		12-miesięczne przeżycie (OS)*	Ogółem	60,6** (b/d)	72
			Chorzy, którzy osiągnęli ORR	77,6** (b/d)	33
			Chorzy, którzy nie osiągnęli ORR	46,3** (b/d)	39
Ding 2025	12,6	12-miesięczne OS^	Ogółem	93 (82; 100)	18
		24-miesięczne OS^		84 (66; 100)	
Wskaźnik przeżycia wolnego od zgonu					
Saverno 2025	6,5	Wskaźnik OS^ po 3 miesiącach	Ogółem	95,8 (90,3; 98,2)^^^	120
		Wskaźnik OS^ po 6 miesiącach		88,4 (80,3; 93,3)^^^	

*w publikacji podano jedynie informację, że jest to 6- i 12-miesięczny wskaźnik OS. Niemniej jednak na podstawie sposobu prezentacji wyników na wykresach założono, że jest to oszacowanie prawdopodobieństwa OS w czasie 6 i 12 mies.

**wartość oszacowana statystycznie przez autorów publikacji, wartość n niemożliwa do obliczenia

^w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

^^liczba chorych w grupie ryzyka, tj. chorych, u których nie wystąpił zgon w 3. i 6. miesiącu obserwacji wynosiła odpowiednio 115 i 73 chorych

8. Ocena bezpieczeństwa PEM na podstawie badań obserwacyjnych

Ocenę bezpieczeństwa pemigatynibu stosowanego w praktyce klinicznej przeprowadzono na podstawie badania RWE *Lindley 2024* oraz obserwacyjnego badania *Parisi 2024* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

W badaniu *Lindley 2024* za długość okresu obserwacji przyjęto medianę czasu leczenia, która wynosiła 4,0 (zakres: 0,1; 13,6) miesięcy. W badaniu *Parisi 2024* mediana okresu obserwacji wyniosła 19,5 (95% CI: 15,0; 30,5) mies.

W publikacji *Lindley 2024* zaprezentowano zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2 chorych. Dodatkowo wskazano wszystkie zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia.

W badaniu *Parisi 2024* autorzy przedstawili poszczególne zdarzenia ogółem oraz na zdarzenia o 1., 2., i 3. stopniu nasilenia. Z uwagi na mnogość zdarzeń raportowanych w łagodnym/umiarkowanym stopniu nasilenia (1., 2. stopień) odstępiono od ich przedstawienia. W poniższym rozdziale zawarto wyłącznie zdarzenia ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) oraz zdarzenia w 3. stopniu nasilenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Zgony

W badaniu *Lindley 2024*, w którym mediana czasu leczenia PEM wynosiła 4-miesiące, zgon raportowano u 2 chorych. Nie podano w publikacji bezpośredniej przyczyny zgonu u tych chorych.

W badaniu *Parisi 2024* wskazano, że u żadnego chorego nie wystąpił zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Zgony

Badanie (publikacja)	OBS [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Zgony ogółem				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Zgony ogółem	2 (2,2)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	Zgony związane z AE	0 (0,0)	72

8.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 19,1% chorych w badaniu *Lindley 2024*, w którym mediana czasu leczenia PEM wynosiła 4 miesiące. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem było zapalenie pęcherzyka żółciowego u 3,4% chorych. Pozostałe ciężkie zdarzenia raportowano u maksymalnie 2% chorych.

Dodatkowo autorzy publikacji podali informację, iż u 7 chorych raportowano zdarzenie lub ciężkie zdarzenie niepożądane tego samego dnia, co przerwanie udziału w badaniu (raportowano 11 zdarzeń / ciężkich zdarzeń). W przypadku 3 chorych raportowano po 1 ciężkim zdarzeniu: ciężkie krwawienie, ciężki wysięk opłucnowy oraz ciężką zatorowość płucną. Przerwanie udziału w badaniu u 1 chorego wynikało z ciężkiej progresji choroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Ciężkie zdarzenia niepożądane*

Badanie (publikacja)	OBS [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Ciężkie AE ogółem				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Ciężkie AE ogółem	17 (19,1)	89
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Ciężka progresja choroby**	2 (2,2)	89
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Ciężka hiperkalcemia	2 (2,2)	89
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Ciężki wysięk opłucnowy**	1 (1,1)	89
		Ciężka zatorowość płucna**	1 (1,1)	89

Badanie (publikacja)	OBS [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Ciężkie zapalenie pęcherzyka żółciowego	3 (3,4)	89
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Ciężka niewydolność nerek	2 (2,2)	89
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Ciężkie krwawienie**	2 (2,2)	89

*w publikacji *Lindley 2024* przedstawiono ciężkie zdarzenia występujące u co najmniej 2 chorych oraz zdarzenia pojawiające się w dniu przerwania leczenia PEM

**zdarzenia pojawiające się w dniu przerwania leczenia PEM

8.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Lindley 2024*, w którym mediana czasu leczenia PEM wynosiła 4 miesiące, najczęściej występującymi zdarzeniami były: hiperfosfatemia (22,5%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej (10,1%) oraz zapalenie błony śluzowej (9,0%).

W przypadku 1 chorego tego samego dnia stwierdzono zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej oraz hiperbilirubinemię, co zbiegło się z przerwaniem udziału w badaniu. U kolejnego chorego, przerwanie leczenia raportowano tego samego dnia co zwiększenie stężenia kreatyniny, suchości w jamie ustnej oraz zwiększenie poziomu hormonów przytarczyc.

W badaniu *Parisi 2024* zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 97,2% chorych, a zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 22,2% chorych. W badaniu nie stwierdzono zdarzeń w 4. lub 5. stopniu nasilenia. Większość zdarzeń, które raportowano u chorych były zdarzeniami o łagodnym/umiarkowanym stopniu nasilenia (1./2. stopień), niewymagające pilnej interwencji medycznej.

Zdarzeniami występującymi najczęściej były: zmęczenie (69,4%), toksyczność w obrębie paznokci (61,1%) oraz hiperfosfatemia (55,6%). Zdarzeniami w 3. stopniu nasilenia raportowanymi u co najmniej 5% chorych były: zmęczenie (6,9%) oraz toksyczność w obrębie paznokci (5,6%).

Warto dodać, że zdarzenia takie jak odwarstwienie siatkówki, określane zgodnie z ChPL Pemazyre® jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, występowało u nielicznej grupy

chorych (ok. 2-8 % chorych) i było klasyfikowane jako nieciężkie oraz o łagodnym stopniu nasilenia.

Profil bezpieczeństwa w ww. badaniach różnił się prawdopodobnie z powodu znaczącej różnicy długości okresów obserwacji. Dlatego też wyniki z obu badań należy interpretować oddzielnie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Zdarzenia niepożądane*[&]

Badanie (publikacja)	OBS [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
AE ogółem				
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	AE ogółem	70 (97,2)	72
		AE o nasileniu 1. stopnia	70 (97,2)	72
		AE o nasileniu 2. stopnia	55 (76,3)	72
		AE o nasileniu 3. stopnia	16 (22,2)	72
		AE o nasileniu 4. i 5. stopnia	0 (0,0)	72
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Progresja choroby	1 (1,1)^	89
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Niedokrwistość	2 (2,2)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)		32 (44,4)	72
		Niedokrwistość o nasileniu 3. stopnia	2 (2,8)	72
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Hiperfosfatemia	20 (22,5)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)		40 (55,6)	72
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Hipofosfatemia	4 (4,5)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)		16 (22,2)	72
		Hipertransaminazemia	14 (19,4)	72
		Hipertransaminazemia o nasileniu 3. stopnia	2 (2,8)	72
Zaburzenia układu nerwowego				
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	Zaburzenia smaku	18 (25,0)	72

Badanie (publikacja)	OBS [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
Zaburzenia w obrębie oka				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelial detachment</i>)	2 (2,2)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	Odwartwienie siatkówki (ang. <i>retinal detachment</i>)	6 (8,3)	72
		Suchość oka	29 (40,3)	72
		Zapalenie rogówki	14 (19,4)	72
		Zapalenie rogówki o nasileniu 3. stopnia	2 (2,8)	72
Zaburzenia żołądka i jelit				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Zapalenie błony śluzowej	8 (9,0)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	Zapalenie jamy ustnej	6 (6,7)	89
			35 (48,6)	72
		Zapalenie jamy ustnej o nasileniu 3. stopnia	1 (1,3)	72
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Biegunka	5 (5,6)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)		26 (36,1)	72
		Biegunka o nasileniu 3. stopnia	1 (1,3)	72
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Suchość w jamie ustnej	5 (5,6)^^^	89
		Ból brzucha	2 (2,2)	89
		Nudności	2 (2,2)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	Nudności/wymioty	11 (15,3)	72
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Łysienie	3 (3,4)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)			23 (31,9)
		Toksyczność w obrębie paznokci	44 (61,1)	72
		Toksyczność w obrębie paznokci o nasileniu 3. stopnia	4 (5,6)	72
		Rumień	6 (8,3)	72
		Erytrodyzestezja dłoniowo- podeszwowa	24 (33,3)	72
		Erytrodyzestezja dłoniowo- podeszwowa o nasileniu 3. stopnia	2 (2,8)	72
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Parisi 2024		Ból mięśni	26 (36,1)	72

Badanie (publikacja)	OBS [mies]	Punkt końcowy	PEM	
			n (%)	N
	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	Ból mięśni o nasileniu 3. stopnia	1 (1,4)	72
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Uszkodzenie nerek	2 (2,2)	89
		Zakażenie układu moczowego	2 (2,2)	89
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Zmęczenie	3 (3,4)	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)		50 (69,4)	72
		Zmęczenie o nasileniu 3. stopnia	5 (6,9)	72
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Krwawienie	2 (2,2)	89
		Ocena odpowiedzi#	2 (2,2)	89
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
Lindley 2024	Czas leczenia: Mediana (zakres): 4,0 (0,1; 13,6)	Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej	9 (10,1)^^^	89
		Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	7 (7,9)^^^	89
		Zwiększone stężenie kreatyniny	7 (7,9)^^^^	89
		Zwiększenie stężenia wapnia	3 (3,4)	89
		Zwiększone stężenie fosforanów	2 (2,2)	89
		Zmniejszona liczba płytek krwi	2 (2,2)	89
		Hiperbilirubinemia	1 (1,1)^^^	89
		Zwiększone stężenie hormonów przytarczyc	1 (1,1)^^^^	89
Parisi 2024	Mediana (95% CI): 19,5 (15,0; 30,5)	Zmniejszenie masy ciała	20 (27,8)	72

*w badaniu Lindley 2024 przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 2 chorych oraz zdarzenia występujące w dniu przerwania leczenia

[&]w badaniu Parisi 2024 autorzy przedstawili poszczególne zdarzenia dla 1., 2., i 3. stopnia nasilenia. Z uwagi na mnogość zdarzeń raportowanych w łagodnym stopniu nasilenia (1., 2. stopień) odstąpiono od ich przedstawienia. W tabeli zawarto wyłącznie zdarzenia ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) oraz zdarzenia w 3. stopniu nasilenia

[#]ang. *response evaluation* – autorzy publikacji nie podali wyjaśnienia tego zdarzenia

[^]zdarzenie występujące w dniu przerwania udziału w badaniu

^{^^}3 zdarzenia (tj. zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej, zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej i hiperbilirubinemia) wystąpiły równocześnie w dniu przerwania leczenia u 1 chorego

^{^^^}3 zdarzenia (tj. zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększone stężenie hormonów przytarczyc, suchość w jamie ustnej) wystąpiły równocześnie w dniu przerwania leczenia u 1 chorego

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Pemazyre® opisano na podstawie danych pochodzących z dokumentu *EMA 2021*. Dodatkowo, na podstawie dokumentu *EMA RMP 2021* przeanalizowano plan zarządzania ryzyka.

Zastosowanie pemigatynibu jako monoterapii charakteryzuje się klinicznie istotnym działaniem przeciwnowotworowym. Wskaźnik ORR osiągany przy leczeniu PEM wynosi 37% i jest wyższy w porównaniu ze wskaźnikiem osiąganym przy stosowaniu innych obecnie dostępnych terapii (np. skojarzone terapie oparte na gemcytabinie czy taksanach). Wskaźnik CR również jest wyższy w porównaniu z wynikami obserwowanymi przy stosowaniu obecnych terapii. Działanie przeciwnowotworowe jest trwałe, a mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) wyniosła 8,08 (5,65; 13,14) miesiąca. Korzyść uzyskiwana ze stosowania PEM w ostatniej linii leczenia jest uważana za klinicznie istotną. Istnieje jednak potrzeba dalszego potwierdzenia skuteczności PEM w badaniu porównawczym. Podsumowując, można uznać, że pemigatynib spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Profil bezpieczeństwa PEM uznano za złożony oraz charakteryzujący się wysoką częstością występowania oraz ciężkością zgłaszanych zdarzeń, związanych głównie z zaburzeniami metabolicznymi, żołądkowo-jelitowymi oraz skóry i tkanki podskórnej. Główną obawą dotyczącą bezpieczeństwa terapii PEM jest niekompletna charakterystyka zidentyfikowanych czynników ryzyka, w tym surowiczego odwarstwienia siatkówki, hiperfostatemii oraz innych ciężkich zdarzeń ocznych i zmian metabolicznych. Niemniej jednak, profil bezpieczeństwa monoterapii PEM wydaje się być wystarczająco scharakteryzowany. Wdrożono także środki minimalizacji ryzyka.

Podsumowując, efekt leczenia PEM, wykazany w jednoramiennym, kluczowym badaniu, jest uważany za klinicznie istotny. Leczenie wydaje się być tolerowane przy ścisłym monitorowaniu i aktywnym leczeniu zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak badań kontrolowanych nadal istnieją niepewności związane z bezpieczeństwem terapii oraz występuje konieczność dalszego charakteryzowania profilu bezpieczeństwa.

W 2023 roku opublikowano aktualny ChPL uwzględniający nowe dane dotyczące przypadków zwapnienia niemocznicowego mogącego prowadzić do mineralizacji tkanek miękkich (najnowszy ChPL włączony został do niniejszej analizy) [EMA 2023].

Uwzględniając wszystkie dostępne dane analitycy EMA podjęli decyzję przedłużającą rejestrację dla **produktu leczniczego Pemazyre®, wnioskując o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka.**

Na podstawie powyższego oraz w związku z ograniczonymi danymi klinicznymi wydano warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Pemazyre®. Decyzja ta jest związana z zagrażającym życiu charakterem choroby. Ponadto PEM jest klasyfikowany jako lek sierocy. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest uzasadnione pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka, wysokim prawdopodobieństwem zapewnienia przez wnioskodawcę kompletnych danych dot. leczenia i spełnieniem niezaspokojonej potrzeby. Co więcej, korzyści dla zdrowia publicznego, wynikające z natychmiastowego dostępu do terapii przewyższają ryzyko wynikające ograniczonej dostępności danych.

Zgodnie z planem zarządzania ryzykiem EMA (EMA RMP 2021) dla produktu leczniczego Pemazyre®, zwraca się uwagę na następujące zidentyfikowane czynniki ryzyka:

- surowicze odwarstwienie siatkówki – w oparciu o dostępne informacje, związek przyczynowo skutkowy między stosowaniem PEM a surowiczym odwarstwieniem siatkówki jest prawdopodobny;
- hipofosfatemię – jedno z najczęściej występujących TEAE w badaniach klinicznych;

Dodatkowo, określono ważne potencjalne czynniki ryzyka, obejmujące:

- toksyczność zarodkowo-płodową – została powiązana ze stosowaniem PEM w badaniach przedklinicznych, brak danych dot. wpływu na przebieg ciąży u kobiet;
- ostre uszkodzenie nerek – w badaniu *FIGHT-202* zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi i / lub ostre uszkodzenie nerek zaobserwowano u 4 chorych (1 przypadek ostrego uszkodzenia nerek został oceniony przez badacza jako związany ze stosowaniem PEM). Zmiany w poziomie kreatyniny obserwowane w badaniach wydawały się być izolowanymi obserwacjami laboratoryjnymi, bez objawów klinicznych (np. współistniejące uszkodzenie nerek).

Sposoby na minimalizację ryzyka opisano na podstawie ChPL Pemazyre® (rozdział 10.1).

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Pemazyre®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wiarygodnego porównania profilu bezpieczeństwa PEM względem komparatora na podstawie odnalezionych badań klinicznych, w niniejszym rozdziale dodatkowo przedstawiono jakościowe porównanie profilu bezpieczeństwa interwencji względem komparatora na podstawie poszczególnych Charakterystyk Produktów Leczniczych [*ChPL Pemazyre®*, *ChPL Fluorouracil Accord®*, *ChPL Levofolic®*, *ChPL Oxaliplatin kabi®*].

10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

10.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia to działanie farmakodynamiczne oczekiwane w przypadku podania pemigatynibu. Przedłużona hiperfosfatemia może spowodować wytrącanie kryształów fosforanu wapnia, co może prowadzić do hipokalcemii, mineralizacji tkanki miękkiej, niedokrwistości, wtórnej nadczynności przytarczyc, skurczy mięśni, czynności napadowej, wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca. Podczas leczenia pemigatynibem obserwowano mineralizację tkanki miękkiej, w tym zwapnienie, wapnicę skóry i kalcyfilaksję niemocnicową.

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 19% chorych w czasie leczenia pemigatynibem.

Hipofosfatemia

Należy rozważyć przerwanie stosowania leku obniżającego stężenie fosforanów oraz diety podczas przerw w stosowaniu pemigatynibu albo w przypadku, gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej normy. Ciężka hipofosfatemia może obejmować splątanie, napady drgawkowe, ogniskowe zmiany neurologiczne, niewydolność serca, niewydolność oddechową, osłabienie mięśni, rozpad mięśni szkieletowych i niedokrwistość hemolityczną. Działania związane z hipofosfatemią miały stopień ≥ 3 w przypadku 14,3% uczestników. Żadne ze zdarzeń nie było ciężkie, nie prowadziło do zakończenia leczenia ani zmniejszenia dawki. U 1,4% uczestników wstrzymano dawkowanie.

W przypadku chorych z hiperfosfatemią albo hipofosfatemią zaleca się dodatkowe ściśle monitorowanie i obserwację kontrolną pod kątem deregulacji mineralizacji kości.

Surowicze odwarstwienie siatkówki

Pemigatynib może powodować działania związane z surowiczym odwarstwieniem siatkówki, które mogą obejmować takie objawy jak niewyraźne widzenie, męty ciała szklстого albo fotopsja. Może to w umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy przeprowadzać badanie okulistyczne, w tym optyczną tomografię koherentną, 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 czasie trwania badania klinicznego nie prowadzono żadnego rutynowego monitorowania, w tym optycznej tomografii koherentnej, 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 chorych 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.

Suchość oczu

Pemigatynib może powodować zespół suchego oka. Chorzy powinni stosować środki łagodzące podawane do oka w celu zapobiegania wystąpieniu albo leczenia zespołu suchego oka w razie potrzeb.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Na podstawie mechanizmu działania i danych uzyskanych w badaniu dotyczącym reprodukcji prowadzonym na zwierzętach ustalono, że pemigatynib podany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety zdolne do posiadania oraz chorych płci męskiej, których partnerkami są kobiety zdolne do posiadania potomstwa należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w czasie leczenia pemigatynibem i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi

Pemigatynib może powodować podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy poprzez zmniejszenie sekrecji kanalikowej kreatyniny w nerkach. Może to nastąpić z powodu inhibicji transporterów nerkowych OCT2 i MATE1 oraz może nie wpływać na przesączanie kłębuszkowe. W pierwszym cyklu stężenie kreatyniny w surowicy wzrosło (średni wzrost o 0,2 mg/dl) i osiągnęło stan stacjonarny przed dniem 8., a następnie obniżyło się w czasie siedmiu dni bez leczenia. Należy rozważyć oznaczenie alternatywnych markerów czynności nerek w przypadku obserwacji utrzymującego się podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej / silnych inhibitorów CYP3A4 / silnych albo umiarkowanych induktorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania pemigatynibu z inhibitorami pompy protonowej. Jednoczesne stosowanie pemigatynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 wymaga dostosowania dawki. Chorych należy poinformować, aby unikali spożywania grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego podczas przyjmowania pemigatynibu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pemigatynibu z silnymi albo umiarkowanymi induktorami CYP3A4.

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego

Z uwagi na to, że chorzy z nieleczonymi albo postępującymi przerzutami do mózgu lub pozostałych części ośrodkowego układu nerwowego nie byli włączani do badania, 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.

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, żeby wykluczyć ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemigatynib albo jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Pemazyre® i przez tydzień po zakończeniu leczenia.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu pemigatynibu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pemigatynibu na płodność u zwierząt. Na podstawie właściwości farmakologicznych pemigatynibu nie można wykluczyć zaburzeń dotyczących płodności u mężczyzn i kobiet.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pemigatynib wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze stosowaniem pemigatynibu powiązywano działania niepożądane takie jak zmęczenie i zaburzenia widzenia. W związku z tym, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperfosfatemia (60,5%), łysienie (49,7%), biegunka (47,6%), toksyczny wpływ na paznokcie (44,9%), zmęczenie (43,5%), nudności (41,5%), zapalenie jamy ustnej (38,1%), zaparcie (36,7%), nieprawidłowe

odczuwanie smaku (36,1%), suchość w jamie ustnej (34,0%), ból stawów (29,9%), zespół suchego oka (27,9%), hipofosfatemia (23,8%), suchość skóry (21,8%) i zespół erytrodyzestezi 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%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Pemazyre®.

Tabela 33.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Pemazyre®

	Produkt leczniczy Pemazyre®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia, hiperfosfatemia ^a , hipofosfatemia ^b	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Nieprawidłowe odczuwanie smaku	Bardzo często
Zaburzenia w obrębie oka	Suchość oczu	Bardzo często
	Surowicze odwarstwienie siatkówki ^c , zapalenie rogówki punkcikowate, niewyraźne widzenie, nieprawidłowy wzrost rzęs	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zaparcie, suchość w jamie ustnej	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, toksyczny wpływ na paznokcie ^d , łysienie, suchość skóry	Bardzo często
	Nieprawidłowy wzrost włosów	Często
	Zwapnienie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często

	Produkt leczniczy Pemazyre®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często

^aw tym hiperfosfatemia i podwyższenie stężenia fosforu we krwi

^bw tym hipofosfatemia i obniżenie stężenia fosforu we krwi

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

^dw 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 i zanokcica

10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemię zgłoszono u 60,5% wszystkich chorych leczonych pemigatynibem. Hiperfosfatemia powyżej 7 mg/dl i 10 mg/dl wystąpiła odpowiednio u 27,2% i 0,7% chorych. Hiperfosfatemia zazwyczaj rozwija się w czasie pierwszych 15 dni.

Żadne z działań nie miało stopnia ≥ 3 , nie było poważne ani nie prowadziło do zakończenia stosowania pemigatynibu. U 1,4% chorych wstrzymano podawanie, a u 0,7% chorych zmniejszono wielkość dawki. Te wyniki wskazują, że ograniczenie fosforanów w diecie lub podanie leku obniżającego stężenie fosforanów wraz z tygodniową przerwą w podawaniu były skutecznymi strategiami postępowania w przypadku tego efektu docelowego pemigatynibu.

Surowicze odwarstwienie siatkówki

Surowicze odwarstwienie siatkówki wystąpiło u 4,8% wszystkich chorych leczonych pemigatynibem. Działania były głównie stopnia 1. albo 2. (4,1%); działania stopnia ≥ 3 . i poważne działania w tym odwarstwienie siatkówki wystąpiły u jednego chorego (0,7%). Dwa działania niepożądane związane z surowiczym odwarstwieniem siatkówki (0,7%) i odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (0,7%) doprowadziło do wstrzymania podawania. Żadne z działań nie prowadziło do zmniejszenia dawki ani zakończenia podawania.

10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona przez FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku wskazano na następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem PEM:

- **toksyczność oczna (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, suchość oczu);**
- **hipofosfatemia i mineralizacja tkanek miękkich;**
- **toksyczność zarodkowo-płodowa;**
- **unikanie stosowania w czasie laktacji.**

Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ chorych) przy stosowaniu PEM w populacji chorych na CCA wskazano hiperfosfatemię, łysienie, biegunkę, toksyczność paznokci, zmęczenie, zaburzenia smaku, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, suchość oczu, suchość w ustach, zmniejszony apetyt, wymioty, bóle stawów, bóle brzucha, hipofosfatemię, bóle pleców i suchość skóry.

Zalecono także unikanie równoczesnego stosowania PEM z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A oraz inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania PEM z inhibitorami CYP3A, należy zmniejszyć dawkę PEM.

10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports i WHO UMC

Na stronie internetowej *ADRReports* oraz na stronie internetowej WHO, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pemigatynibu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych stanowią o podejrzeniu wystąpienia działań niepożądanych, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek. W związku z brakiem potwierdzenia potencjalnego związku między lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, dalej nazywane będą działaniami niepożądanymi.

W bazach *ADRReports* oraz *WHO UMC* najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, a także zaburzenia metabolizmu i odżywiania. W bazie *ADRReports* dodatkowo często raportowano nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, natomiast w bazie *WHO UMC* – zaburzenia żołądka i jelit.

Tabela 34.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych pemigatynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
ADRReports (data zbierania danych: 10.08.2025 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	179
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	122
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	100
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	89
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	83
WHO UMC (data zbierania danych: 10.08.2025 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	326
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	180
Zaburzenia żołądka i jelit	178
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	141
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	132

Data wyszukiwania: 12.08.2025 r.

10.4. Analiza jakościowa profilu bezpieczeństwa PEM vs FOLFOX

W obliczu braku możliwości zaprezentowania wiarygodnego porównania profilu bezpieczeństwa PEM względem komparatora na podstawie odnalezionych badań klinicznych, podjęto próbę jakościowego zestawienia danych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Ocena jakościowa obejmuje dane dla pemigatynibu względem danych dla składowych substancji schematu FOLFOX, tj. 5-fluouracylu, leukoworyny oraz oksaliplatyny.

Z uwagi na mnogość raportowanych działań niepożądanych dla składowych schematu FOLFOX, postanowiono przedstawić wyłącznie działania raportowane bardzo często u chorych ($\geq 1/10$). Warto podkreślić, że liczba kategorii raportowanych działań niepożądanych w przypadku PEM jest mniejsza względem składowych schematu FOLFOX. Co potwierdza wysokie ryzyko toksyczności chemioterapii.

W poniższej tabeli zestawiono bardzo częste ($\geq 1/10$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych stanowiących interwencję badaną oraz komparator.

Tabela 35.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) związane ze stosowaniem produktów leczniczych PEM oraz składowych schematu FOLFOX

Kategoria	Pemigatynib	5-fluouracyl	Leukoworyna*	Oksaliplatyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	x	Zakażenia, zapalenie gardła	x	Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	x	Mielosupresja, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, pancytopenia	Niewydolność szpiku kostnego, w tym przypadki śmiertelne	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	x	Skurcz oskrzeli, immunosupresja	x	Alergia i (lub) reakcje alergiczne [#]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia, hiperfosfatemia [^] , hipofosfatemia ^{^^}	Hiperurykemia	x	Brak łaknienia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipernatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Nieprawidłowe odczuwanie smaku	x	x	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy
Zaburzenia w obrębie oka	Suchość oczu	x	x	x
Zaburzenia serca	x	EKG z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego	x	x
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	x	x	x	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zaparcie, suchość w jamie ustnej	Zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, zapalenie gardła, zapalenie odbytnicy), jadłowstręt, biegunka, nudności, wymioty	Wymioty i nudności ^{**} Biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon ^{***}	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie

Kategoria	Pemigatynib	5-fluouracyl	Leukoworyna*	Oksaliplatyna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, toksyczny wpływ na paznokcie ^{^^} , łysienie, suchość skóry	Łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	x	Zaburzenie skóry, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	x	x	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Opóźnione gojenie się ran, krwawienie z nosa, złe samopoczucie, astenia, zmęczenie	Zapalenie błony śluzowej, w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie warg. Odnotowano przypadki śmiertelne spowodowane zapaleniem błony śluzowej	Uczucie zmęczenia, gorączka ^{##} , osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{###}
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	x	x	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie poziomu bilirubiny, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)

Źródła: ChPL Pemazyre®, ChPL Fluorouracil Accord®, ChPL Levofolic®, ChPL Oxaliplatin kabi®

[^]w tym hiperfosfatemia i podwyższenie stężenia fosforu we krwi.

^{^^}w tym hipofosfatemia i obniżenie stężenia fosforu we krwi

^{^^^}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 i zanokcica

*w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem. Zazwyczaj profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem w związku z nasilaniem działań toksycznych wywołanych przez 5-fluorouracyl

**schemat miesięczny

***schemat tygodniowy

#bardzo często alergia i (lub) reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem. Często występujące reakcje alergiczne to: wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne obejmują skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie

bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu oksaliplatyny występujące kilka godzin lub nawet kilka dni po infuzji

##bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), spowodowane zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub prawdopodobnie spowodowane mechanizmem immunologicznym

###Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może spowodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny do żyły obwodowej

11. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

Badanie pierwotne:

- badanie *FIGHT-202* jest badaniem jednoramiennym, bez aktywnej grupy kontrolnej w związku z czym nie jest dostępne bezpośrednie porównanie z inną interwencją bądź najlepszą dostępną terapią. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED];
- zdecydowana większość włączonych do badania *FIGHT-202* chorych miała rozpoznanie iCCA. Populacje stanowią chorzy zarówno iCCA, jak p/d-CCA. Niemniej jednak leczenie PEM jest nakierowane na fuzje lub inne rearanżacje występujące w genie *FGFR2*, które występują najczęściej w przypadku iCCA. Tak zdefiniowana populacja będzie odzwierciedlała populację docelową leczoną PEM w praktyce klinicznej. Ponadto, badanie *FIGHT-202* zostało zaprojektowane jako międzynarodowe, co zapewniło włączenie stosunkowo dużej liczby chorych na CCA, będącej chorobą rzadką;
- badanie obserwacyjne *Parisi 2024* zostało zaprojektowane jako retrospektywne. Może to odpowiadać za potencjalny błąd selekcji bądź niedoszacowania. Co więcej, metody oceny nowotworu oraz punkty czasowe w tym badaniu zależały od decyzji lekarza prowadzącego, co mogło mieć wpływ na analizę PFS oraz ocenę aktywności choroby. Analiza wykonana w publikacji *Parisi 2024* jest oparta na dwóch zestawach danych, pochodzących z niezależnych badań, których wyniki pierwotnie nie były przeznaczone do przedstawienia łącznie. Jednakże analiza *Parisi 2024* jest pierwszą publikacją z wieloośrodkowych badań obserwacyjnych, która umożliwiła ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii PEM w warunkach praktyki klinicznej, a otrzymane wyniki potwierdzają wnioski z badania *FIGHT-202*;
- badanie *Parisi 2024* stanowiło analizę łączoną dwóch retrospektywnych badań klinicznych obejmujących aż 39 ośrodków we Francji i we Włoszech. Mimo że liczba ośrodków objętych tymi badaniami była znacząca, średnia liczba chorych włączonych do badań była stosunkowo niska (<2 chorych na ośrodek). Może to wynikać

z rzadkiego testowania chorych w kierunku obecności mutacji genetycznych w ośrodkach lub występowania próbek fałszywie negatywnych praktyce klinicznej, co wiąże się z koniecznością wprowadzenia zwalidowanych testów sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Należy także pamiętać o rzadkim charakterze CCA, co niewątpliwie ogranicza możliwość szeroko zakrojonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PEM w rzeczywistej praktyce klinicznej;

- w publikacji *Parisi 2024* wskazano 2 różne wartości mediany PFS dla PEM stosowanego w II linii leczenia (tj. 8,7 [95% CI: 6,6; n/o] mies. oraz 8,6 [95% CI: 6,6; n/o] mies.);
- w publikacji *Parisi 2024* 27 (37,5%) z 72 chorych przyjmowało na początku badania dawkę pemigatynibu niezgodną z ChPL (tj. <13,5 mg);
- w badaniu *Lindley 2024* nie zastosowano centralnej metody testowania zmian genetycznych – wykorzystano różne platformy, a zgłaszanie wyników przez lekarzy prowadzących było niespójne. W związku z tym niemożliwe było określenie cech klinicznych związanych ze zmianami w genach *FGFR* u chorych włączonych do tego badania;
- w publikacji *Lindley 2024* raportowano wyłącznie dane dot. bezpieczeństwa terapii, odpowiedź na terapię była poza zakresem programu. Celem programu było umożliwienie dostępu do terapii PEM bez ograniczeń nakładanych przez sponsora;
- w badaniu *Saverno 2025* zidentyfikowano szereg ograniczeń dotyczących włączonych do badania chorych oraz interwencji: Duże zróżnicowanie etniczne stanowiło jedno z ograniczeń (jedynie 55% chorych stanowiła rasa biała odpowiadająca chorym głównie leczonym w Polsce). Na obecność mutacji *FGFR2* testowano 92,5% chorych, w tym u 1 chorego z tej grupy nie wykryto mutacji. Ponadto, początkowa dawka PEM była zgodna z ChPL Pemazyre® tylko u około 88% chorych (pozostali chorzy otrzymywali PEM w dawce 9 mg/dobę lub 4,5 mg/ dobę), a odsetek chorych ze stanem sprawności ECOG 2+ wynosił 22% chorych (kryterium włączenia do Programu lekowego stanowią chorzy z ECOG 0-1). Zaobserwowano również, iż chorzy z iCCA stanowili 70% chorych ogółem, co nie odzwierciedla rozkładu populacji z mutacją *FGFR2*, która w pozostałych badaniach włączonych do analizy składała się w 97-99% chorych z iCCA, co z kolei potwierdzają dane literaturowe (fuzje genu *FGFR2* występują niemal wyłącznie u chorych na iCCA w porównaniu z CCA o innym umiejscowieniu [Goyal 2021]).

Ze względu na wskazane powyżej znaczne ograniczenia badanie *Saverno 2025* pierwotnie wykluczono z analizy, jednak w związku z pismem DAS.423.1.3.2025

z dnia 7 sierpnia 2025 r, na prośbę Analityków badanie zostało uwzględnione w ramach aktualizacji analizy;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

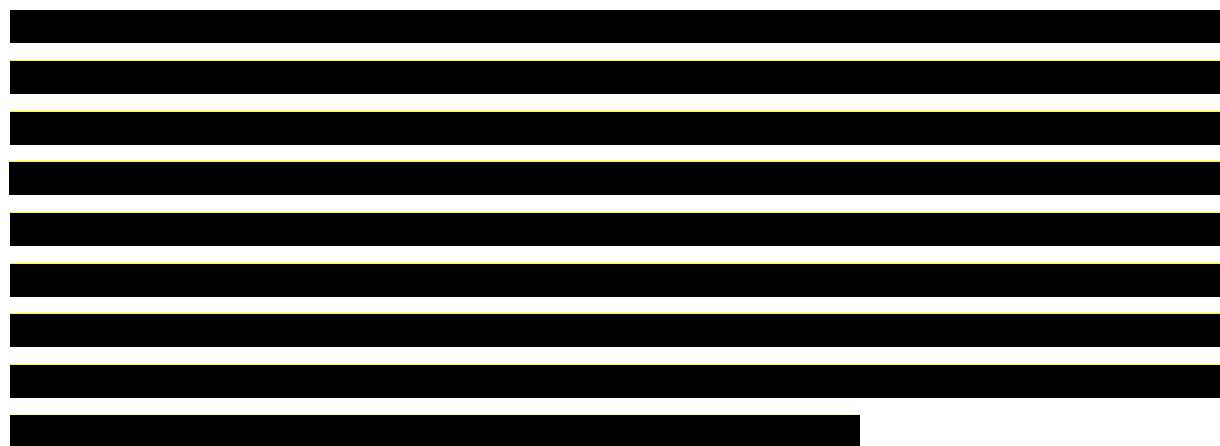
[REDACTED]

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy oceniono poddano efektywność kliniczną pemigatynibu względem terapii stosowanej obecnie i finansowanej ze środków publicznych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

W głównej części analizy zaprezentowano wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa eksperymentalnego, jednoramiennego badania dla PEM (badanie *FIGHT-202*) w populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej. Badanie *FIGHT-202* jest badaniem rejestracyjnym.

Wszystkie dostępne dotychczas badania dla pemigatynibu stosowanego w populacji docelowej to badania jednoramienne, dlatego też nie było możliwości przeprowadzenia porównania PEM ze wskazanym komparatorem poprzez wspólną referencję. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi HTA, przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem analizy MAIC.



Analizę uzupełniono o wyniki 4 badań obserwacyjnych (*Ding 2025, Saverno 2025, Parisi 2024* oraz *Lindley 2024*), umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pemigatynibu stosowanego w ramach praktyki klinicznej.

Porównanie profilu bezpieczeństwa PEM względem FOLFOX na podstawie badań klinicznych nie było możliwe. Jednakże zaprezentowano dodatkowo jakościowe zestawienie danych na podstawie poszczególnych ChPL.

12.1. Ocena skuteczności

12.1.1. Badania pierwotne

Wyniki **eksperymentalnego, jednoramiennego badania *FIGHT-202*** wskazują na wysoką skuteczność pemigatynibu w ocenie kluczowych punktów końcowych. W czasie pełnego okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 42,9 miesiąca, częstość występowania:

- **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** wyniosła **37,0%**;
- **kontroli choroby (CR+PR+SDi)** wyniosła **82,4%**.

Stwierdzono także, że pemigatynib wpływa na uzyskanie długiej i trwałej odpowiedzi na leczenie. Mediana DOR u chorych z **ORR** wyniosła **9,1 (zakres: 6,0; 14,5)** miesięcy. Co więcej analiza przeżycia wykazała, że:

- mediana **PFS** wyniosła **7,0 (zakres: 6,1; 10,5)** miesięcy;
- mediana **OS** wyniosła **17,5 (zakres: 14,4; 22,9)** miesiąca.

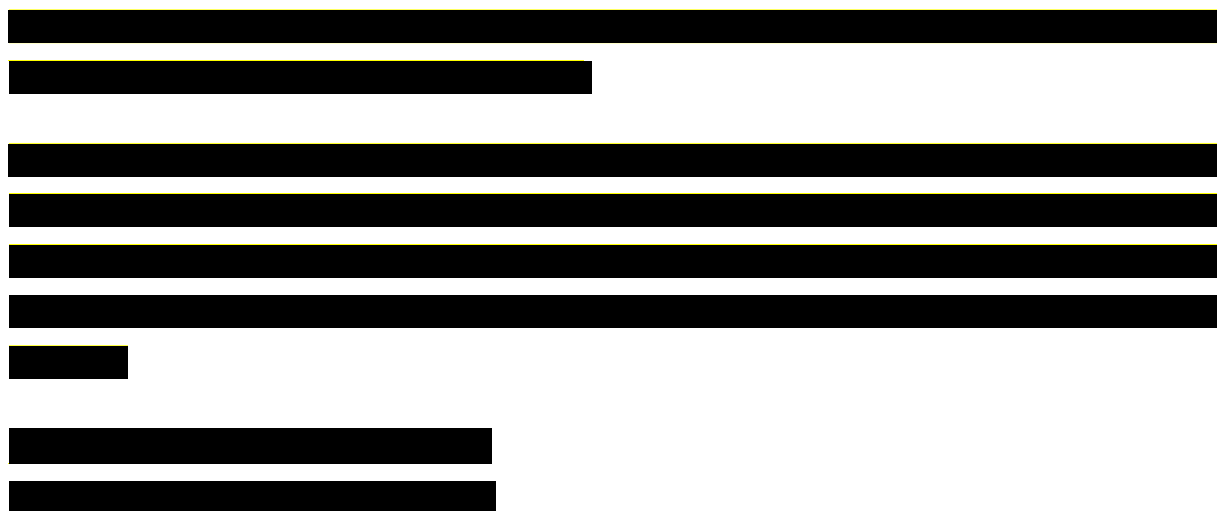
W Polsce, w 2020 roku, zgon w czasie 1 roku od rozpoznania u chorych na raka dróg żółciowych wystąpił aż u 63% chorych [KRN 2023]. Od 2024 roku, u chorych na CCA dostępne jest leczenie durwalumabem w I linii (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną), a 12-miesięczne przeżycie w tej grupie chorych wynosi jedynie ok. 54% [BSG 2023]. W badaniu *FIGHT-202*, **12-miesięczny wskaźnik przeżycia wyniósł ok. 68%**. Biorąc pod uwagę złe rokowanie u chorych na CCA, uzyskane wyniki wskazują na wysoką szansę przeżycia chorych otrzymujących PEM.

W przypadku chorób o bardzo złym rokowaniu, jakim jest CCA, ważnym aspektem jest również brak wystąpienia progresji choroby. U chorych leczonych PEM prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi i prawdopodobieństwo PFS w czasie 12 miesięcy wyniosło odpowiednio 41,2% i 32,3%.

Uzyskane wyniki z badań **obserwacyjnych** potwierdzają skuteczność PEM w populacji docelowej w rzeczywistej praktyce klinicznej. Odsetek chorych u których raportowano **ORR w badaniach wyniósł 45,8-59,2%**, a **kontrolę choroby uzyskało (CR+PR+SDi) 84,7-88,9% chorych**. Wyniki te były wyższe w stosunku do wyników uzyskanych w badaniu eksperymentalnym (odpowiednio 37,0% i 82,4%).

W badaniu obserwacyjnym *Parisi 2024* mediana (95% CI) **DOR** wyniosła **7 (5,8; 9,3)** miesięcy, a mediana (95% CI) **OS** wyniosła **17,1 (12,7; n/o)** miesięcy. W badaniu *Ding 2025* nie osiągnięto mediany **OS** (w czasie 12,6 miesięcy okresu obserwacji). Mediana **PFS** na podstawie 3 badań obserwacyjnych zawierała się w zakresie: **7,4-12,1** miesięcy.

12.1.2. Analiza MAIC



12.2. Ocena bezpieczeństwa

12.2.1. Badania pierwotne

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie eksperymentalnego badania *FIGHT-202* oraz 2 badań obserwacyjnych (*Parisi 2024* i *Lindley 2024*). Niemożliwe było przeprowadzenie porównania profilu bezpieczeństwa dla PEM względem schematu FOLFOX.

W czasie pełnego okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 42,9 miesiąca, u **wszystkich** chorych w badaniu *FIGHT-202* raportowano wystąpienie **TEAE ogółem**, a **TEAE o nasileniu ≥ 3 . stopnia u 66,7% chorych**. Najczęściej występującymi (>50%) zdarzeniami były łysienie (59,3%), hiperfosfatemia (55,6%) oraz biegunka (53,7%), a wśród TEAE o nasileniu ≥ 3 . stopnia: hipofosfatemia (14,8%), zapalenie jamy ustnej (9,3%), ból stawów (6,5%) oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (6,5%).

Wśród **TEAE związanych z leczeniem**, które stwierdzono u **94,4% chorych**, najczęściej występującymi zdarzeniami również były: łysienie (56,5%), hiperfosfatemia (50,9%) oraz

biegunka (40,7%). **Zdarzenia związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 . stopnia raportowano u 37% chorych.** Hipofosfatemia (10,2%) oraz zapalenie jamy ustnej (8,3%) były zdarzeniami występującymi z największą częstością.

Zgon w badaniu *FIGHT-202* w populacji wnioskowanej raportowano u 3 (2,8%) chorych, przy czym żaden zgon nie był związany ze stosowanym leczeniem. Natomiast w badaniu obserwacyjnym *Lindley 2024* raportowano zgon u 2 z 89 chorych. Autorzy badania obserwacyjnego nie podali przyczyny zgonu tych chorych.

W badaniu *Lindley 2024* oceniano występowanie **ciężkich zdarzeń niepożądanych**, które w czasie 4,0 miesięcy trwania leczenia PEM stwierdzono u **19,1% chorych**, a najczęściej występowało zapalenie pęcherzyka żółciowego (3,4% chorych). Pozostałe zdarzenia raportowano u $\leq 2\%$ chorych. W badaniu tym podano najczęściej występujące AE ogółem, obejmujące: hiperfosfatemię (22,5% chorych), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej (10,1% chorych) oraz zapalenie błony śluzowej (9,0% chorych).

W badaniu *Parisi 2024*, w którym mediana okresu obserwacji była zdecydowanie dłuższa, tj. 19,5 mies., **zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 97,2% chorych**, a najczęściej były to: zmęczenie (69,4% chorych), toksyczność w obrębie paznokci (61,1% chorych) oraz hiperfosfatemia (55,6% chorych).

Zdarzenia w 3. stopniu nasilenia w badaniu *Parisi 2024* wystąpiły u **22,2% chorych** (nie stwierdzono zdarzeń w 4. lub 5. stopniu nasilenia). Najczęściej były to zmęczenie (6,9%) oraz toksyczność w obrębie paznokci (5,6%).

We wszystkich badaniach zdarzenia niepożądane występowały u niemal wszystkich chorych, a powtarzającym się zdarzeniem o wysokiej częstości występowania była hiperfosfatemia, będąca w *ChPL Pemazyre®* klasyfikowana jako zdarzenie wymagające szczególnych ostrzeżeń i środków ostrożności.

12.2.2. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczegółne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Pemazyre®* i dokumencie wydanym przez FDA w 2022 r. dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej

ostrożności związanej z wystąpieniem hiperfosfatemii, hipofosfatemii, surowiczego odwarstwienia siatkówki czy suchości oczu. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych. W przypadku terapii PEM najczęściej występującą kategorią zaburzeń są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Na podstawie dokumentów wydanych przez EMA stwierdzono, że efekt leczenia PEM, wykazany w pojedynczym kluczowym badaniu *FIGHT-202*, jest uważany za klinicznie istotny. Leczenie wydaje się być tolerowane przy ścisłym monitorowaniu i aktywnym leczeniu zdarzeń niepożądanych. **Stosunek korzyści do ryzyka dotyczący terapii produktem leczniczym Pemazyre® ocenia się jako pozytywny.**

Dodatkowe jakościowe zestawienie profilu bezpieczeństwa PEM vs FOLFOX na podstawie dokumentów ChPL, wskazuje na wyższą liczbę raportowanych kategorii działań niepożądanych w przypadku składowych schematu FOLFOX względem PEM.

12.3. Wnioski

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania pemigatynibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Należy również podkreślić, że CCA jest chorobą o złym rokowaniu, dla którego istotnym jest jak najszybsze wdrożenie celowanej terapii skutecznie przedłużającej życie u chorych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie pemigatynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

13. Dyskusja

Rak dróg żółciowych jest chorobą o niekorzystnym rokowaniu i niskim wskaźniku przeżycia. Wśród chorych, którzy nie kwalifikują się do wykonania resekcji, 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi jedynie 5-10% [Mavros 2014]. W związku z utajnionym, bezobjawowym rozwojem nowotworu, rozpoznanie następuje często przypadkowo i na tyle późno, że u większości chorych rak jest już w stadium zaawansowanym [Mihalache 2010], a u co najmniej połowy chorych występują przerzuty do węzłów chłonnych [Khan 2012]. Biorąc pod uwagę powyższe czynniki, rokowanie należy uznać za złe [Qurashi 2023].

Aktualne leczenie CCA w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rozpoczyna się w Polsce od podania w 1. linii leczenia ogólnoustrojowego durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną oraz cisplatyną. Leczenie to odbywa się w ramach Programu Lekowego B.5 *Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)*. Do tego leczenia kwalifikują się chorzy bez konieczności przeprowadzania badań genetycznych [Obwieszczenie MZ].

W przypadku progresji, braku odpowiedzi lub nietolerancji, chorzy w ramach 2. linii leczenia mają możliwość otrzymywać chemioterapię. Według wytycznych klinicznych preferowanym schematem chemioterapii u chorych na CCA ogółem, w 2. linii leczenia ogólnoustrojowego, jest schemat FOLFOX. Schemat ten jest finansowany w Polsce w ramach wykazu chemioterapii. Należy podkreślić, że leki wchodzące w skład tego schematu chemioterapeutycznego nie są zarejestrowane do stosowania w raku dróg żółciowych, a główne ich zastosowanie ma miejsce w raku jelita grubego.

Warto zaznaczyć, że od 1 lipca 2025 roku, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 48/2025/DSOZ badania genetyczne metodą FISH oraz NGS we wskazaniach ICD-10: C22.1, C23 i C24, które umożliwiają wykrycie mutacji *FGFR2*, są finansowane ze środków publicznych [Zarządzenie 2025].

Pemigatynib jest lekiem z grupy inhibitorów kinazy *FGFR1, 2 i 3*, który powoduje inhibicję fosorylacji *FGFR* i aktywności szlaku sygnałowego oraz zmniejsza żywotność komórkową komórek, w których występują zmiany genetyczne w obrębie *FGFR*, w tym mutacje punktowe,

amplifikacje oraz fuzje i rearanżacje. Pemigatynib jest więc lekiem o innowacyjnym mechanizmie działania naczelnym na mechanizmy aktywności onkogennej. Jest to mechanizm odmienny od większości leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej. Jest również lekiem podawanym doustnie, będąc tym samym w opozycji do klasycznie stosowanych leków chemioterapeutycznych, które wymagają wizyt w szpitalu w celu założenia pompy do dożylnego podania leków.

Warto dodać, że wszystkie odnalezione rekomendacje finansowe wydane w oparciu o dostępne dowody naukowe dotyczących finansowania pemigatynibu były pozytywne [CDA-AMC 2025, TLV 2024, NICE 2021, SMC 2022, HAS 2021 i GB-A 2021]. Organizacje te, oprócz potwierdzonych danych dotyczących skuteczności leczenia PEM, wzięły pod uwagę również niezaspokojoną potrzebę chorych w omawianej populacji, postępowy charakter terapii PEM oraz rzadkie występowanie choroby, wnioskując o akceptowalnym zakresie niepewności związanych z przedstawionymi dowodami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano łącznie 5 badań pierwotnych oceniających jej skuteczność i/lub bezpieczeństwo. Ocenę efektywności klinicznej pemigatynibu przedstawiono w oparciu o jednoramienne badanie rejestracyjne *FIGHT-202*. Dodatkowo przedstawiono dowody z badań obserwacyjnych *Ding 2025*, *Saverno 2025*, *Parisi 2024* i *Lindley 2024*, będące podstawą do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie PEM w praktyce klinicznej.

Do analizy włączono także 4 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności Cook, które uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o wysokiej, niskiej oraz bardzo niskiej jakości. Wnioski przedstawione przez autorów przeglądu wysokiej jakości (*CADTH 2022*) wskazują na wyższą skuteczność stosowania pemigatynibu względem terapii obecnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Eksperti konsultowani przez CADTH uznali profil bezpieczeństwa za możliwy do kontrolowania oraz korzystny w porównaniu do obecnie dostępnej chemioterapii. Niemniej jednak autorzy przeglądu zwrócili uwagę na obszar niepewności wynikający z jednoramiennej charakteru badania klinicznego dla PEM.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla pemigatynibu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako umiarkowaną. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Ocenę efektywności klinicznej pemigatynibu oparto na jednoramiennym badaniu klinicznym *FIGHT-202*, którego jakość określono jako wysoką, z wynikiem 17,5/19 w skali IHE. Dodatkowo włączono 4 badania obserwacyjne dla PEM, których jakość określono na umiarkowaną (uzyskały po 13,5-14/17 punktów w skali IHE), a których wnioski były spójne z wnioskami z badania *FIGHT-202*. [REDACTED]

[REDACTED] Analizę MAIC wykonano zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich skorygowanych o populację. Tak przeprowadzona analiza umożliwiła znaczne zniesienie heterogeniczności w charakterystyce chorych, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i poprawę wiarygodności porównania analizowanych interwencji [AOTMiT 2019]. [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki prezentowane w niniejszej analizie oparte zostały na badaniach o zróżnicowanej metodyce, co pozwala stwierdzić, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest umiarkowana.

Wiarygodność zewnętrzną analizy również została oceniona jako umiarkowana. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyniki zarówno z badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych, w których uczestniczyli chorzy ściśle odpowiadający wnioskowanemu wskazaniu. [REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że określanie obecności mutacji nie było do tej pory standardem u chorych na CCA, ponieważ stosowanie klasycznej chemioterapii nie wymaga

przeprowadzania specjalistycznych badań genetycznych. Nie było zatem możliwości, aby odnaleźć odpowiednie badanie dla schematu FOLFOX w populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanej. Co więcej niemożliwe było przeprowadzenie porównania profilu bezpieczeństwa PEM vs FOLFOX, na podstawie dostępnych danych literaturowych.

[REDACTED]

Klasyczne schematy chemioterapeutyczne, w tym FOLFOX, nie są leczeniem nakierowanym na mechanizm rozwoju nowotworu u chorych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*. Działanie tego rodzaju leków ma charakter ogólnoustrojowy. Zatem odpowiedź na leczenie uzyskana poprzez stosowanie klasycznej chemioterapii nie będzie różnić się, w zależności od tego czy u chorego stwierdzono mutacje *FGFR2*. Natomiast w grupie chorych z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, zastosowanie leczenia celowanego wydaje się najbardziej odpowiednie. Należy zauważyć na znaczące różnice w wynikach uzyskanych w badaniu *FIGHT-202* w zależności od kohorty chorych.

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak możliwości porównania profilu bezpieczeństwa pemigatynibu względem schematu FOLFOX. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie z opinią EMA, profil PEM wydaje się być wystarczająco scharakteryzowany. Zidentyfikowane szczególne ostrzeżenia dotyczą głównie toksyczności ocznej oraz zaburzeń metabolizmu, dla których wprowadzone zostały w ChPL Pemazyre® odpowiednie środki minimalizujące ryzyko.

Należy podkreślić, że najnowsze wytyczne kliniczne wyraźnie wskazują, że u chorych ze stwierdzonymi mutacjami, w tym fuzjami lub rearanżacjami *FGFR2*, należy wdrożyć nakierowane na mechanizm choroby leczenie celowane, jako terapię pierwszego wyboru w populacji chorych na CCA po niepowodzeniu I linii leczenia ogólnoustrojowego. Wytyczne opublikowane w 2025 roku jednoznacznie zalecają zastosowanie inhibitora FGFR, np. pemigatynibu, futybatynibu lub erdafitinibu w populacji chorych z CCA i mutacją w genie *FGFR2* [NCCN 2025, ESMO 2025, SEOM-GEMCAD-TTD 2025, EASIL-ILCA 2023, AHS 2023].

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie obejmują kompleksową analizę dowodów dostępnych dla interwencji badanej, a także zawierają porównanie ze zdefiniowanym komparatorem stosowanym obecnie w praktyce klinicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

Co więcej stosowanie pemigatynibu pozwala na uzyskanie długotrwałej i znaczącej odpowiedzi na leczenie, a jego profil bezpieczeństwa uznano za znany i akceptowalny. Pemigatynib jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w zdefiniowanej populacji chorych.

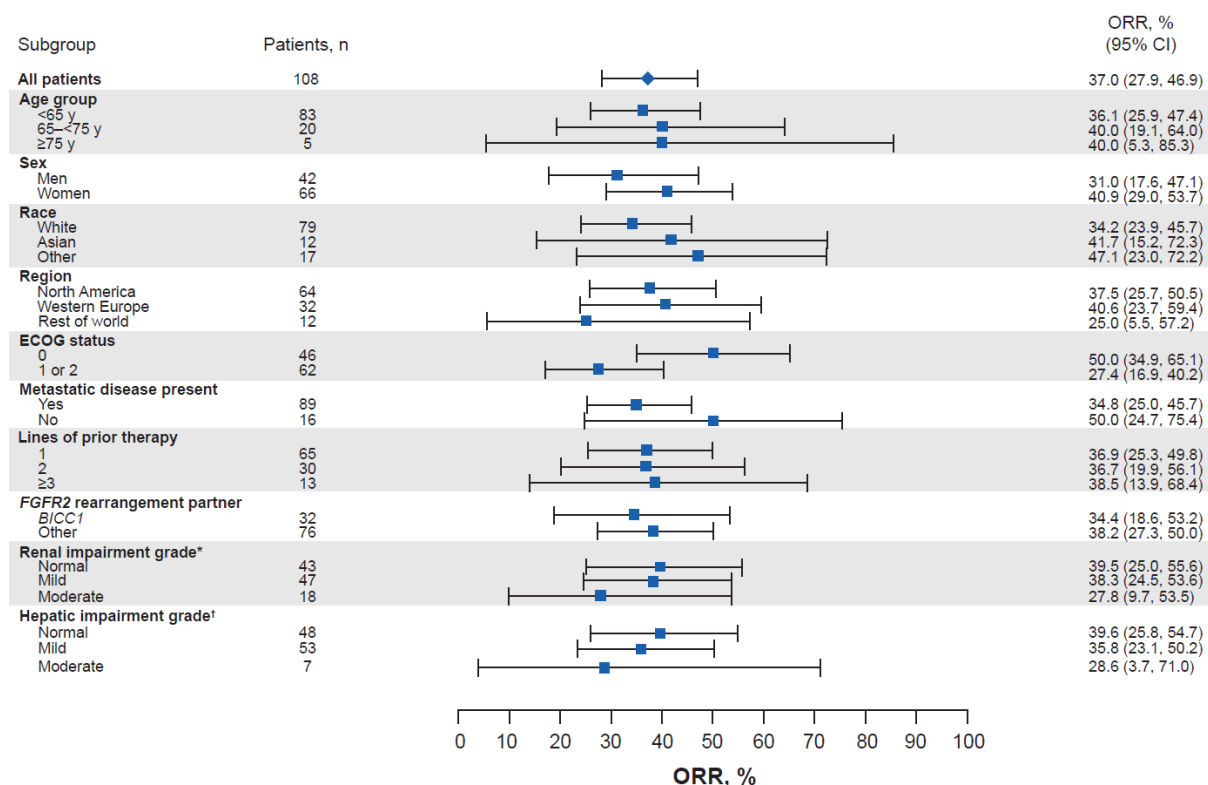
W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Pemazyre® w leczeniu populacji docelowej.

14. Załączniki

14.1. Wykresy do badania *FIGHT-202*

Rysunek 13.

Analiza ORR na podstawie niezależnej komisji, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 – analiza podgrup



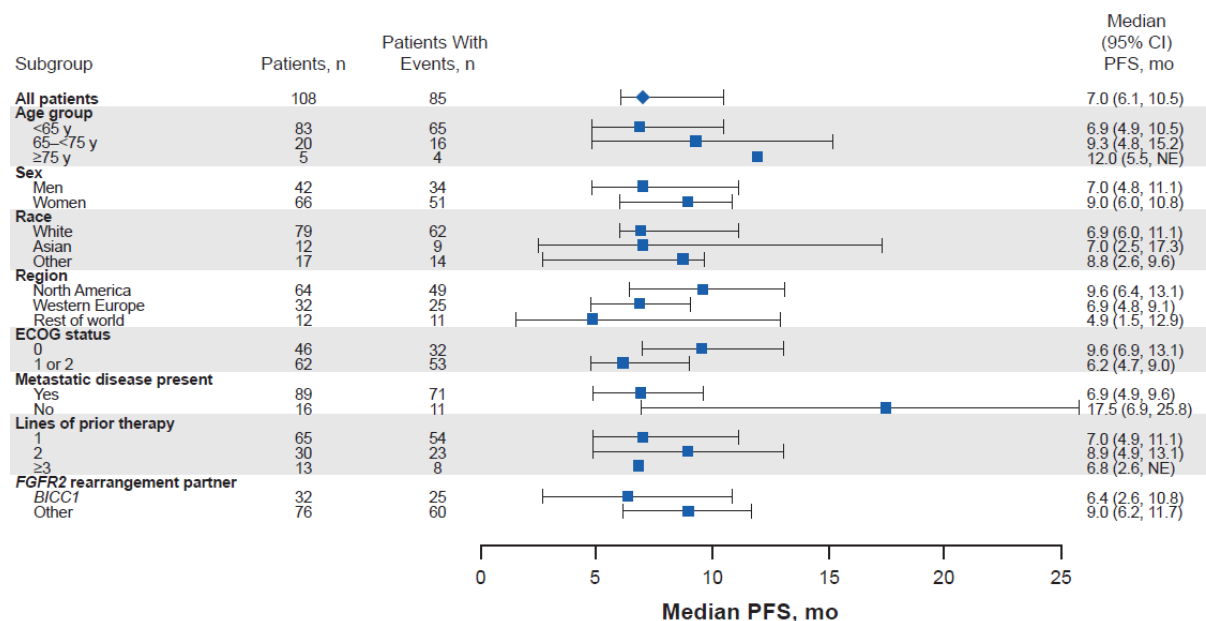
Skróty: ALT – amonotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; ECOG – skala sprawności wg wschodniej grupy kooperacyjnej ds. onkologii; eGFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej; FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów; GGN – górna granica normy; IRC – niezależna komisja; MDRD – modyfikacje dietetyczne w chorobach nerek; NCI – narodowy instytut raka; ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; RECIST – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych

*początkowy stopień pogorszenia funkcji nerek oparto o wskaźnik eGFR oszacowany na podstawie wskaźnika MDRD: wartość prawidłowa, eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; łagodne pogorszenie, eGFR w zakresie od ≥ 60 do <90 ml/min/1,73 m²; umiarkowane pogorszenie, eGFR w zakresie od ≥ 30 do <60 ml/min/1,73 m².

† stopień pogorszenia funkcji wątroby oparto o kryteria NCI: łagodne pogorszenie, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN oraz ALT lub AST $> \text{GGN}$; umiarkowane pogorszenie, $>1,5-3 \times$ GGN i dowolny wynik ALT lub AST

Źródło: Vogel 2024

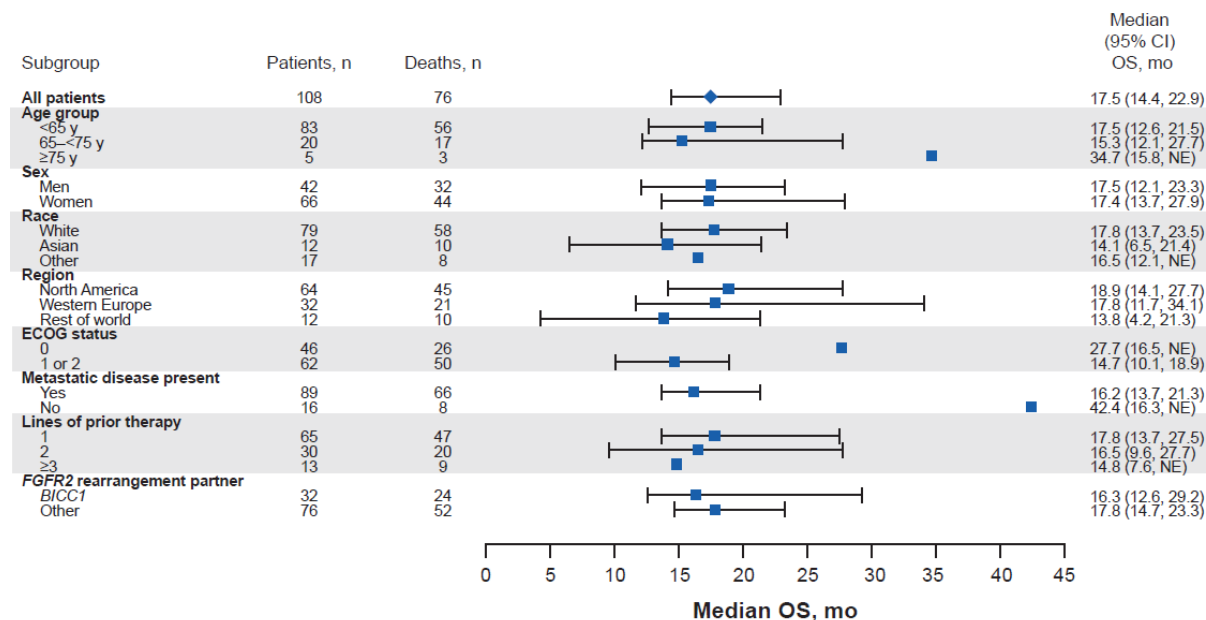
Rysunek 14.
Analiza PFS na podstawie niezależnej komisji – analiza podgrup



Skróty: ECOG – skala sprawności wg wschodniej grupy kooperacyjnej ds. onkologii; FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów; IRC – niezależna komisja; NE – nie osiągnięto; PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby

Źródło: Vogel 2024

Rysunek 15.
Analiza OS na podstawie niezależnej komisji – analiza podgrup



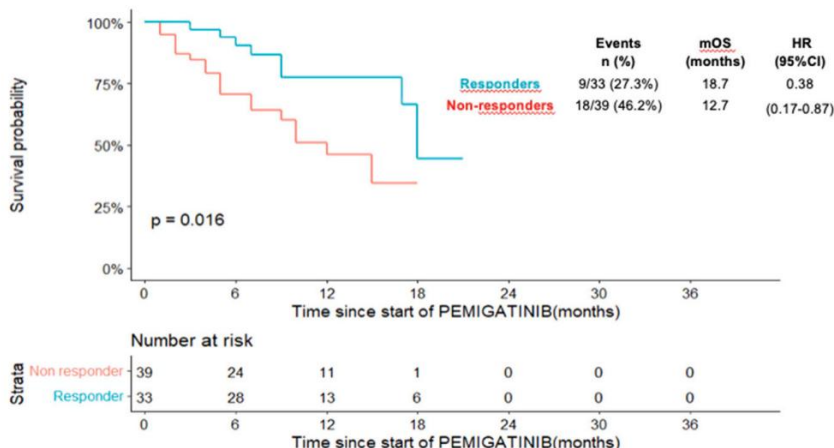
Skróty: ECOG – skala sprawności wg wschodniej grupy kooperacyjnej ds. onkologii; FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów; OS – przeżycie całkowite; NE – nie osiągnięto

Źródło: Vogel 2024

14.2. Wykresy do badań obserwacyjnych

Rysunek 16.

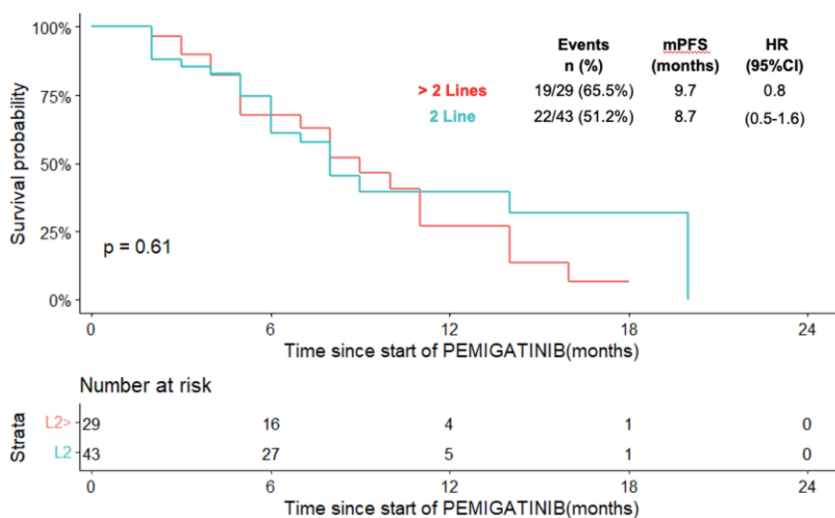
Przeżycie całkowite w podgrupach chorych w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie – badanie *Parisi 2024*



Źródło: *Parisi 2024*

Rysunek 17.

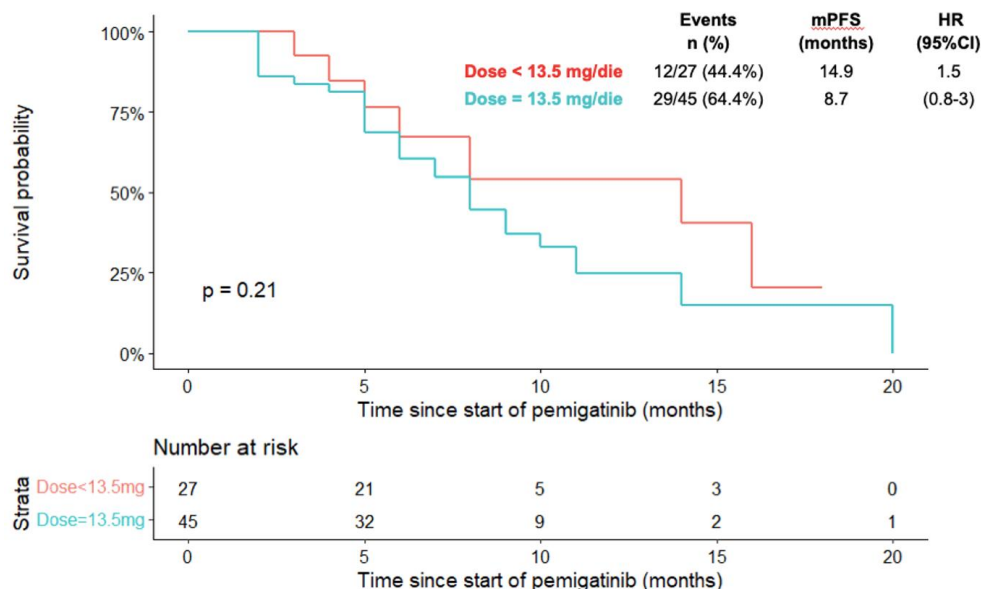
Przeżycie wolne od progresji w podgrupach chorych w zależności od linii leczenia PEM – badanie *Parisi 2024*



Źródło: *Parisi 2024*

Rysunek 18.

Przeżycie wolne od progresji w podgrupach chorych: stosujących dawkę 13,5 mg przez cały czas trwania badania (=13,5 mg) oraz chorych ze zmianą dawkowania bądź czasowym przerwaniem stosowania PEM (<13,5 mg) – badanie *Parisi 2024*



Źródło: *Parisi 2024*

14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla interwencji badanej

Tabela 38.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	Cholangiocarcinoma*	22 417	32 641	1 102
#2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	1 475 251	2 285 151	87 562
#3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	4 621 744	5 520 161	202 397
#4	#2 AND #3	410 980	667 909	19 912
#5	#1 OR #4	415 175	669 986	20 121
#6	Pemigatinib OR Pemazyre OR INCB054828 OR "INCB 054828" OR "INCB-054828" OR "Ibi375" OR "Ibi-375" OR "Incb-54828" OR Incb54828	196	796 [^]	22
#7	#5 AND #6	135	502	15 [#]
#8	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	227	n/d

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (15), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 0

Data wyszukiwania: 06.11.2024 r. (Medline i Embase), 07.11.2024 r. (The Cochrane Library)

Tabela 39.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	Cholangiocarcinoma*	23 933	35 900	1 160
#2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	1 523 529	2 400 549	89 476
#3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	4 777 400	5 830 561	207 082
#4	#2 AND #3	427 146	710 723	20 358
#5	#1 OR #4	431 780	713 166	20 582
#6	Pemigatinib OR Pemazyre OR INCB054828 OR "INCB 054828" OR "INCB-054828" OR "Ibi375" OR "Ibi-375" OR "Incb-54828" OR Incb54828	232	954 [^]	25

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#7	#5 AND #6	157	584	18 [#]
#8	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	254	n/d
#9	#7 AND [01-11-2024]/sd	27	n/d	3^{^^}
#10	#8 AND [01-11-2024]/sd	n/d	28	n/d

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

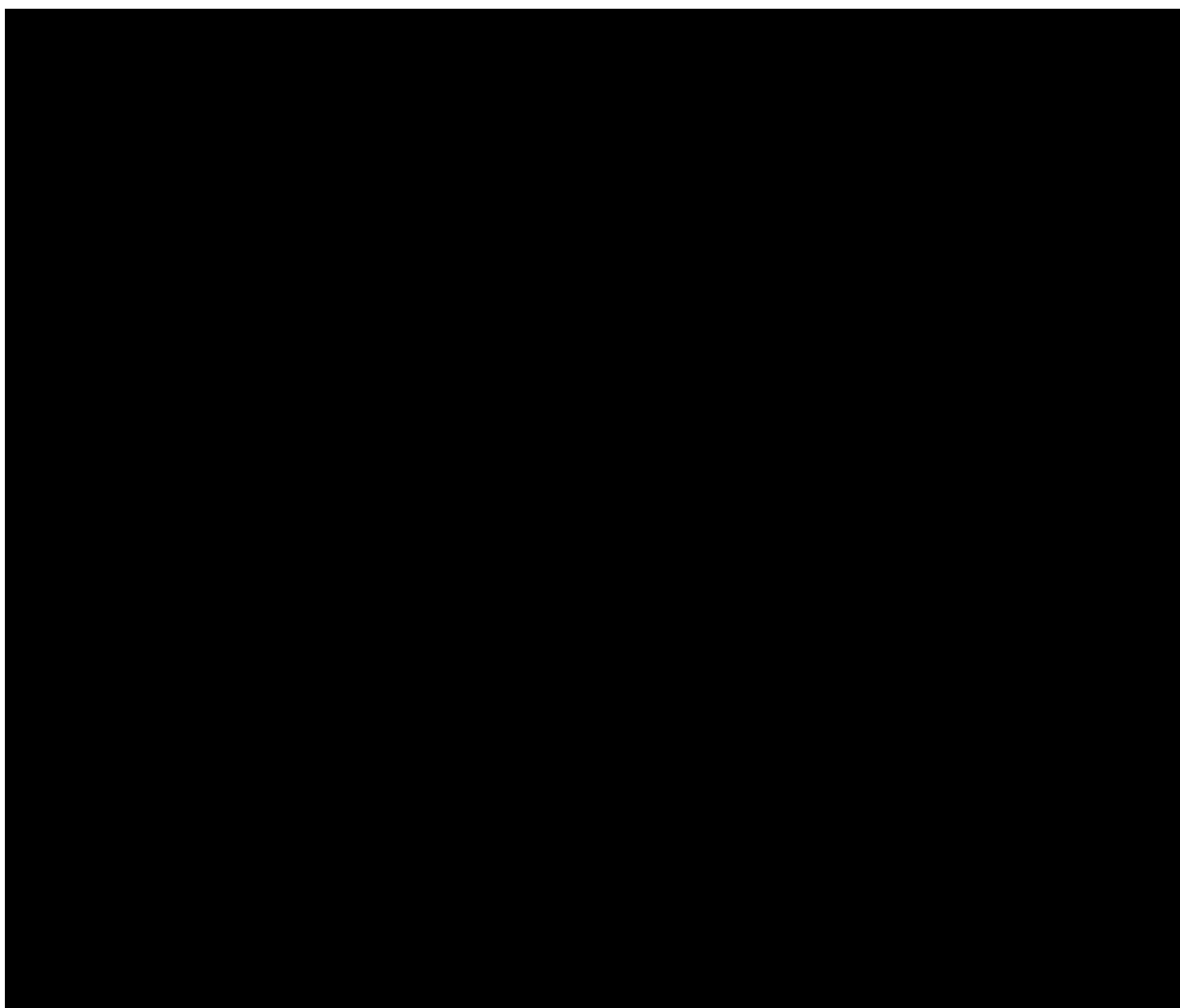
[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (2), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 1

[^]wprowadzając ręczne ograniczenie w zakładce *limits* od 11.2024 r.

Data wyszukiwania: 12.08.2025 r.

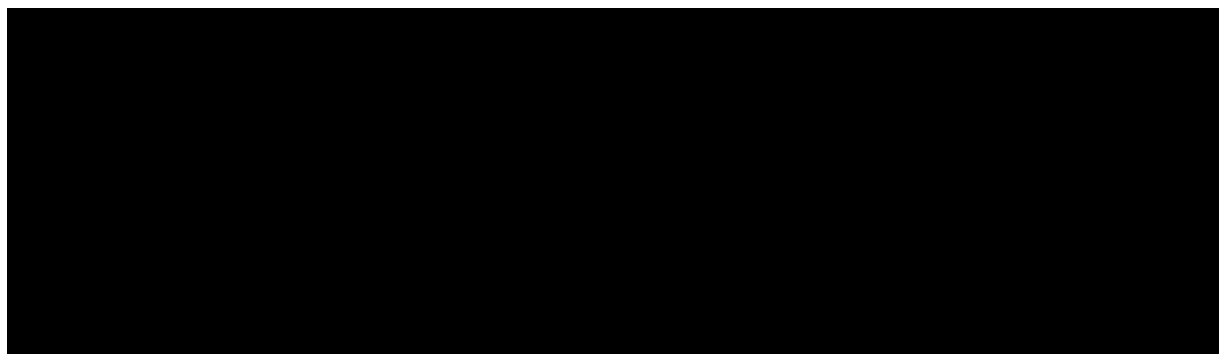
14.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla komparatora

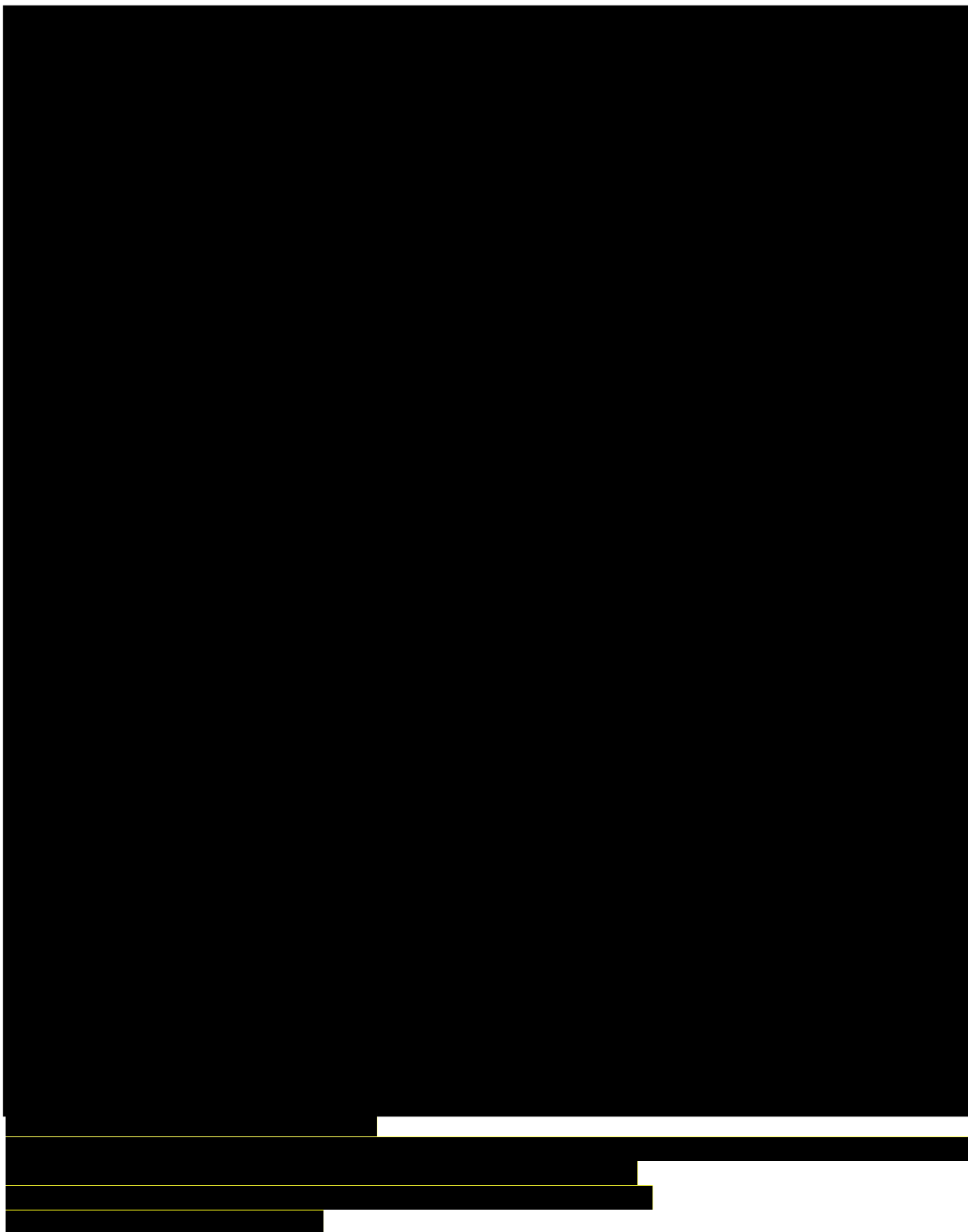




[Redacted text block]

[Redacted text block]





14.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 42.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	pemigatinib	8
	Pemazyre	13
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	pemigatinib	2
	Pemazyre	
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	pemigatinib	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	pemigatinib	23
	Pemazyre	18
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(pemigatinib OR Pemazyre) AND (cholangiocarcinoma OR CCA OR "biliary tract cancer")	12
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(pemigatinib OR Pemazyre) AND (cholangiocarcinoma OR CCA OR "biliary tract cancer")	2
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	pemigatinib	0
	Pemazyre	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 29.11.2024 r.

Tabela 43.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – aktualizacja

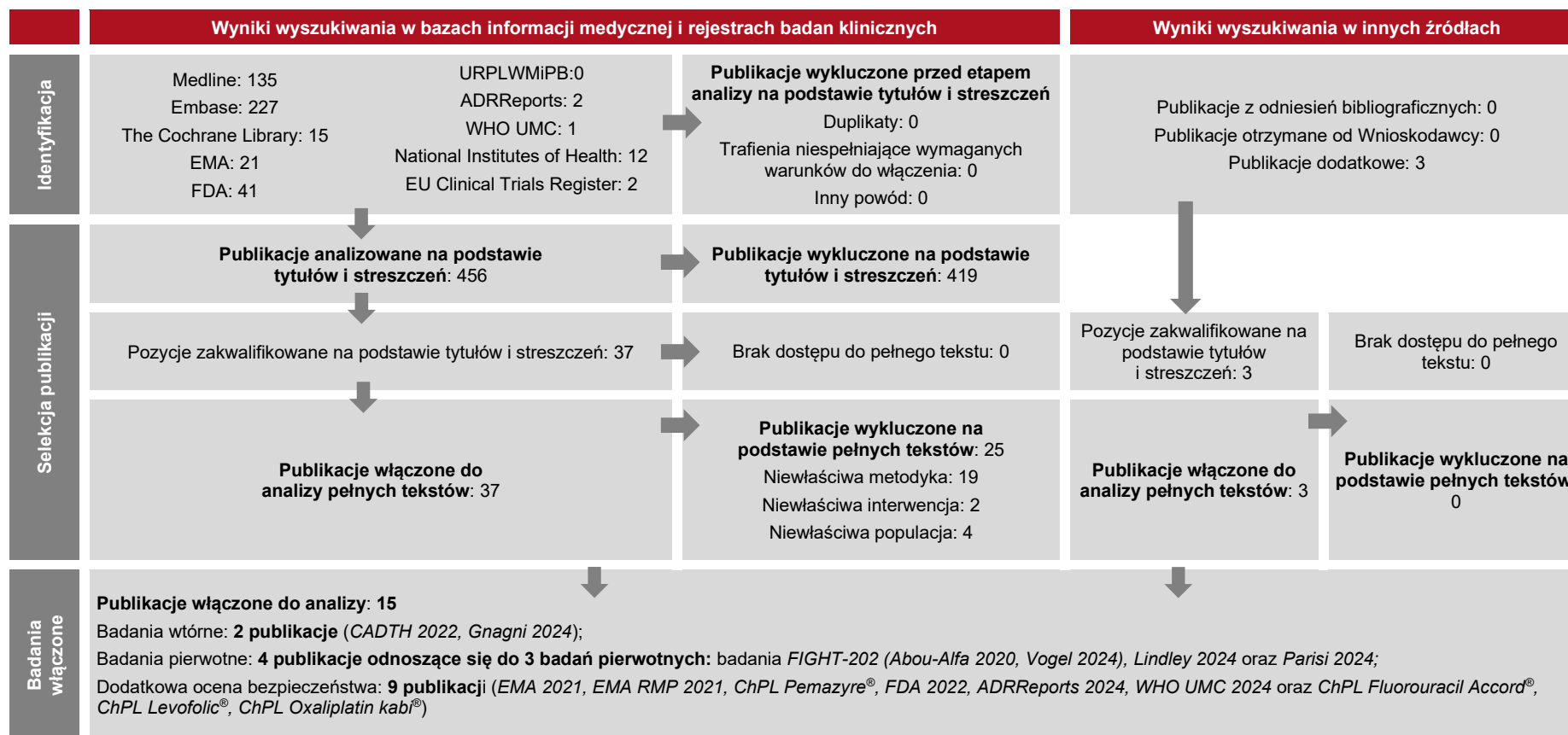
Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	pemigatinib	10
	Pemazyre	17
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)	pemigatinib	2

Baza	Strategia	Wynik
działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/	Pemazyre	
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Pemigatinib	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	pemigatinib	16
	Pemazyre	14
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(pemigatinib OR Pemazyre) AND (cholangiocarcinoma OR CCA OR "biliary tract cancer")	13
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(pemigatinib OR Pemazyre) AND (cholangiocarcinoma OR CCA OR "biliary tract cancer")	2
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	pemigatynib	0
	Pemazyre	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 12.08.2025 r.

14.7. PRISMA dla selekcji pierwotnej

Rysunek 19.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla interwencji



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 44.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Akkus 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	MEDLINE; Scopus; Web of Science; Data przeszukania baz: maj 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEM u chorych na CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR</i>	Do przeglądu włączono łącznie 8 badań dla PEM, w tym 5 badań eksperymentalnych I/II fazy i 2 badania retrospektywne (w tym <i>FIGHT-202</i>, <i>Parisi 2024</i>, <i>Lindley 2024</i>). Wyniki metaanalizy potwierdzają skuteczność PEM u chorych na CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR</i>: • ORR: 42,2% (95% CI: 35,9; 48,7); • DCR: 86,5% (95% CI: 81,6; 90,4); • PFS: 7,8 mies. (95% CI: 6,2; 9,4). Mediana OS: • wynosiła 17,5 mies. (95% CI: 14,4; 22,9) w badaniu fazy II; • wynosiła 17,1 mies. (95% CI: 12,7; n/o) w analizie retrospektywnej; • nie została osiągnięta w innym badaniu fazy II. Ponieważ mediana OS nie została osiągnięta lub przedziały ufności nie mogły zostać oszacowane, dane dotyczące OS nie kwalifikowały się do metaanalizy. Metaanaliza wyników dotyczących bezpieczeństwa wykazała, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z PEM została sklasyfikowana jako stopień nasilenia 1. lub 2. w badaniach, co oznaczało toksyczność możliwą do opanowania. Jednak niektóre zdarzenia niepożądane są charakterystyczne dla tej klasy leków, w tym hiperfosfatemia, działania niepożądane dotyczące oczu, paznokci oraz skóry. Odwarstwienie siatkówki (5,5%) może wymagać ścisłej kontroli. Mimo że większość zdarzeń niepożądanych miało stopień nasilenia 1.-2., ich częstość występowania była wysoka, co może wpływać na jakość życia chorych.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę u 27,5% chorych, zapalenie jamy ustnej u 28,5% chorych, zaburzenia smaku u 33,2% chorych, suchość w jamie ustnej u 24,0% chorych, nudności u 14,8% chorych, zaparcia u 19,1% chorych, wymioty u 14,8% chorych, podwyższenie aktywności aminotransferaz u 15,7% chorych, hiperfosfatemię u 46% chorych, hipofosfatemię u 13,9% chorych, łysienie u 31,4% chorych, toksyczne działanie na paznokcie u 40,9% chorych, erytrodysestezję dłoniowo-podeszwową u 23,6% chorych, niedokrwistość u 16,5% chorych, toksyczny wpływ na oczy u 32,5% chorych, odwarstwienie siatkówki u 5,5% chorych, zmęczenie u 30,9% chorych, zmniejszenie apetytu u 24,0% chorych, bóle stawów u 22,4% chorych, bóle kończyn i mięśni u 20,9% chorych oraz spadek masy ciała u 16,7% chorych.
<i>Rasool 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	PubMed; Embase; Scopus; Web of Science; Cochrane; Data przeszukania baz: wrzesień 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEM u chorych na CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i>	Do przeglądu włączono łącznie 5 badań dla PEM, w tym 2 badania eksperymentalne fazy II, 1 badanie prospektywne i 2 badania retrospektywne (w tym <i>FIGHT-202</i> , <i>Parisi 2024</i> , <i>Lindley 2024</i> i <i>Saverno 2025</i>). Łącznie, we wszystkich badaniach obejmujących 368 chorych: • 3% osiągnęło CR, a • 40,2% osiągnęło PR, • ORR stwierdzono u 43,2% chorych. Ponadto, u 36,9% chorych choroba pozostała stabilna po zakończeniu terapii. Progresja choroby wystąpił u 14,9% chorych. Cztery badania (obejmujące 339 chorych) zgłosiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Do głównych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: hiperfosfatemia, biegunka, łysienie oraz zmęczenie. Hiperfosfatemia była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, występującym u 48% chorych, podczas gdy hipofosfatemia wystąpiła u 13,2% chorych. Biegunkę zaobserwowano u 28,6% chorych, a łysienie u 32,7% chorych. Dodatkowo, 33% chorych zgłaszało zmęczenie. Najczęściej zgłaszanym toksycznym działaniem na oczy była suchość oczu, występująca u 20,1% chorych.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Wyniki przeglądu systematycznego podkreślają potencjał PEM jako terapii celowanej dla chorych na CCA z fuzjami lub rearanżacjami genu <i>FGFR2</i> . Analiza wykazała, że PEM zapewnia umiarkowaną skuteczność terapeutyczną, przy znacznym odsetku chorych osiągających odpowiedź częściową (PR) oraz stabilizację choroby. Jednakże terapia wykazała niski odsetek całkowitych odpowiedzi (CR), co wskazuje na trudność w uzyskaniu istotnej regresji guza w tej populacji chorych.
CADTH 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o wysokiej jakości	Baza Medline (przez Ovid); Baza Embase (przez Ovid); Rejestry badań klinicznych* Literatura szara ** Data przeszukania baz: 19 lipca 2021 r.	Analiza korzyści i ryzyka związanego ze stosowania PEM w ≥2. linii leczenia wśród dorosłych chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub inną rearanżacją genu <i>FGFR2</i> .	Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie fazy II, które dostarczyło dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa PEM w populacji wnioskowanej (badanie <i>FIGHT-202</i> , kohorta A). W badaniu osiągnięto założony próg odpowiedzi w kohorcie A (dolna granica 95% CI dla ORR wyniosła >15%). Eksperti kliniczni konsultowani przez CADTH uznali, że osiągnięty ORR wynoszący 37% (data odcięcia danych: 7 kwietnia 2020 r.) był klinicznie istotny i trwały (mediana 8,08 miesiąca). Uzyskana odpowiedź wydawała się korzystniejsza niż odpowiedź obserwowana w przypadku terapii obecnie stosowanych w drugiej linii w tym wskazaniu. Drugorzędowe punkty końcowe (OS i PFS) wydawały się potwierdzać skuteczność obserwowaną w analizie ORR, jednak metodyka badania utrudnia interpretację wyników. Wyniki dot. HRQoL oraz nasilenia objawów pozostały niejednoznaczne. Eksperti konsultowani przez CADTH uznali profil bezpieczeństwa za możliwy do kontrolowania oraz korzystny w porównaniu do obecnie dostępnej chemioterapii. Podkreślono jednak, że jednoramienny charakter badania <i>FIGHT-202</i> utrudnia interpretację zdarzeń związanych z bezpieczeństwem terapii PEM. Biorąc pod uwagę ograniczenia dowodów pochodzących z jednoramiennego badania klinicznego, skala korzyści klinicznych osiąganych dzięki stosowaniu PEM jest niepewna. Eksperti zwracają jednak uwagę na to, że przeprowadzenie RCT umożliwiającego ocenę terapii celowanej PEM w porównaniu z innymi dostępnymi na rynku kanadyjskimi terapiami byłoby niewykonalne.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Gnagni 2024	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny jakości badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza PubMed***; Baza Scopus Data przeszukania baz: kwiecień 2024 r.	Systematyzacja i krytyczna ocena wyników dostępnych badań przedklinicznych i klinicznych dot. stosowania PEM w leczeniu raka (w tym CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i>)	Do przeglądu systematycznego włączono 27 badań, z których 3 dot. skuteczności PEM w leczeniu CCA (<i>FIGHT-202</i>, <i>Parisi 2024</i> i <i>Lindley 2024</i>). W badaniu klinicznym fazy II <i>FIGHT-202</i>, w którym PEM stosowano w dawce 13,5 mg, 35,5% chorych osiągnęło ORR (CR u 3 chorych oraz PR u 35 chorych; mediana okresu obserwacji: 17,8 mies.). Zdarzenia niepożądane o ≥ 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 64% chorych, a najczęściej obserwowano hipofosfatemię (12%), bóle stawów (6%), zapalenie jamy ustnej (5%), hiponatremię (5%), bóle brzucha (5%) i zmęczenie (5%). W marcu 2024 r. przedstawiono dane rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Parisi 2024</i>, badania <i>PEMI-BIL</i> i <i>PEMI-REAL</i>) z udziałem chorych spełniających kryterium populacji w niniejszej analizie. Chorzy stosujący PEM osiągnęli ogólny wskaźnik ORR wynoszący 45,8% i wskaźnik kontroli choroby (84,7% chorych). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7 miesięcy, natomiast całkowitego okresu obserwacji 19,5 mies. Mediana PFS wyniosła 8,7 miesiąca, a mediana OS wyniosła 17,1 miesiąca. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, toksyczność w obrębie oka, toksyczność paznokci, toksyczność dermatologiczna, hiperfosfatemia, zapalenie jamy ustnej i biegunka). W innym badaniu RWE (<i>Lindley 2024</i>) mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4 mies., a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi była hiperfosfatemia, podczas gdy najczęstszym ciężkim AE było zapalenie dróg żółciowych. Przerwanie leczenia w związku z niedopuszczalną toksycznością wystąpiło u 8% chorych. Obiecujące wyniki uzyskane w badaniach klinicznych wskazują nowe perspektywy leczenia nowotworów wywołanych przez mutacje genu <i>FGFR</i>. Pemigatynib różni się od wcześniejszych inhibitorów kinazy tyrozynowej o działaniu ukierunkowanym na <i>FGFR</i> ze względu na wysoką selektywność wobec <i>FGFR1</i>, <i>FGFR2</i> i <i>FGFR3</i>. Od czasu pierwszego zatwierdzenia PEM w leczeniu CCA przez FDA w 2020 r. badania kliniczne mające na celu przetestowanie jego skuteczności w innych histotypach raka związanych z <i>FGFR</i> szybko się rozwijają. Dodatkowo analizuje się także jego skuteczność w skojarzeniu z immunoterapią anty-PD1/PDL-1. Charakterystyka efektów

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				biologicznych wywieranych przez ten inhibitor kinazy tyrozynowej może przyczynić się do zdefiniowanych i dostosowanych strategii interwencji o zwiększonej skuteczności przeciwnowotworowej.

*w tym: ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, kanadyjska baza badań klinicznych (ang. *Health Canada's Clinical Trials Database*), europejski rejestr badań klinicznych (ang. *EU Clinical Trials Register*)

**np. strony agencji oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej, rejestry badań klinicznych, darmowe bazy danych

***autorzy raportują również przeszukanie bazy MEDLINE, jednak jest ona tożsama z bazą Pubmed

14.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 45.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Akkus 2025	Rasool 2025	CADTH 2022	Gnagni 2024
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		<i>Akkus 2025</i>	<i>Rasool 2025</i>	<i>CADTH 2022</i>	<i>Gnagni 2024</i>
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Niska	Wysoka	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

14.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.10.1.FIGHT-202

FIGHT-202 [Abou-Alfa 2020, Vogel 2024]
METODYKA
Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II Publikacja Abou-Alfa 2020 zawiera szczegółowy opis badania, natomiast publikacja Vogel 2024 zawiera wyniki końcowe dla najdłuższego okresu obserwacji. Numer identyfikacyjny: NCT02924376 Przydział chorych do grupy: chorzy byli identyfikowani podczas rutynowej praktyki klinicznej, przed kwalifikacją do badania, przeprowadzono centralnie badania wstępne na obecność mutacji <i>FGF/FGFR</i> przy użyciu szerokiego, równoległego testu sekwencjonowania DNA (test NGS FoundationOne®). Na podstawie testu genetycznego włączano chorych do odpowiednich kohort: A) chorzy z fuzjami lub rearanżacjami <i>FGFR2</i> (N=108), B) chorzy z innymi zmianami genetycznymi w <i>FGF/FGFR</i> (N=20) oraz C) chorzy bez zmian genetycznych <i>FGF/FGFR</i> (N=17), a także 2 chorych z nieokreślonym statusem <i>FGF/FGFR</i>*; Zgodnie z kryterium populacji do analizy włączono wyłącznie dane dla kohorty A (chorzy z fuzjami i rearanżacjami <i>FGFR2</i>). Opis utraty chorych z badania: Publikacja <i>Abou-Alfa 2020</i>: Ogółem utracono 115 (78,8%) z 146 chorych, w tym 87 (59,6%) w związku z radiologiczną progresją choroby, 10 (6,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (5,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,4%) chorych w związku z decyzją badaczy, 3 (2,1%) chorych w związku z progresją kliniczną (zgodnie z oceną badacza), 1 (0,7%) chorego w związku ze zgonem oraz 1 (0,7%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji. <u>W kohorcie chorych z rearanżacją lub fuzjami genu <i>FGFR2</i> utracono 76 (71,0%) spośród 107 chorych włączonych do badania, w tym: 59 (55,1%) chorych w związku z progresją radiologiczną, 6 (5,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (3,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,7%) chorych w związku z decyzją lekarza, 2 (1,9%) chorych w związku z progresją kliniczną (zgodnie z oceną badacza) i 1 (0,9%) chorego w związku ze zgonem;</u> Publikacja <i>Vogel 2024</i>: Ogółem utracono 145 (98,6%) z 147 chorych, w tym 105 (71,4%) chorych w związku z progresją choroby, 12 (8,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 10 (6,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (5,4%) chorych w związku z decyzją lekarzy, 6 (4,1%) chorych z innych przyczyn, 2 (1,4%) chorych z powodu zakończenia badania przez sponsora, 1 (0,7%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,7%) chorego w związku ze zgonem. <u>W kohorcie chorych z rearanżacją lub fuzjami genu <i>FGFR2</i> utracono 106 (98,1%) ze 108 chorych, w tym 77 (71,3%) chorych w związku z progresją choroby, 8 (7,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (6,5%) chorych w związku z decyzją lekarzy, 6 (5,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (4,6%) chorych z innych przyczyn, 2 (1,9%) chorych z powodu zakończenia badania przez sponsora oraz 1 (0,9%) chorego w związku ze zgonem.</u> Skala IHE: 17,5/19**; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Incyte Corporation; Liczba ośrodków: 146 (Belgia, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Korea, Niemcy, Stany Zjednoczone, Tajwan, Tajlandia, Wielka Brytania, Włochy); Okres obserwacji: publikacja <i>Abou-Alfa 2020</i> – data odcięcia: 22 marca 2019 r.: • mediana (IQR) okresu obserwacji dla chorych ogółem wyniosła 17,8 (11,6; 21,3) mies.; • mediana (IQR) okresu obserwacji dla chorych z kohorty A wyniosła 15,4 (9,3; 19,0) mies.

FIGHT-202 [Abou-Alfa 2020, Vogel 2024]

publikacja Vogel 2024 – data odcięcia: 8 lipca 2021 r.:

- mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych ogółem wyniosła 45,4 (19,9; 53,7) mies.;
- mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych z kohorty A wyniosła 42,9 (19,9; 52,2) mies.

Analiza statystyczna:

- skuteczność oceniano u wszystkich chorych z centralnie potwierdzonym statusem *FGF/FGFR*, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pemigatynibu.
- analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pemigatynibu (w ramach analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo 1 chorego z nieokreślonym statusem *FGF/FGFR*).

Badanie nie miało na celu przeprowadzania porównań statystycznych pomiędzy kohortami.

Szczegółowy opis analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.11.1.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat;
- histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z udokumentowaną progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii nowotworowej (wcześniejsze leczenie selektywnymi inhibitorami *FGFR* nie było dozwolone);
- choroba mierzalna radiologicznie zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (RECIST 1.1);
- stan sprawności według ECOG ≤ 2 ;
- oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni;
- wcześniej leczone i klinicznie stabilne przerzuty do mózgu lub ośrodkowego układu nerwowego, nie leczone kortykosteroidami przez co najmniej 4 tygodnie (w innych przypadkach kortykosteroidy były dozwolone bez ograniczeń);
- właściwe funkcjonowanie wątroby i nerek¹⁵;
- stężenie fosforanów w surowicy mniejsze lub równe przyjętej w danym ośrodku górnej granicy normy (GGN) i stężenie wapnia w surowicy mieszczące się w zakresie normy przyjętej w danym ośrodku.

Kryteria wykluczenia:

- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie;
- aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;
- nieprawidłowy echokardiogram lub niekontrolowana choroba serca;
- ektopowa mineralizacja lub zwapnienie obecnie lub w wywiadzie (w tym tkanki miękkiej, nerek, jelita, mięśnia sercowego lub płuca; z wyłączeniem zwapnionych węzłów chłonnych i bezobjawowego zwapnienia tętnic lub chrząstki/ścięgna);
- klinicznie istotne zaburzenia rogówki lub siatkówki, potwierdzone badaniem okulistycznym.

Dane demograficzne – publikacja Abou-Alfa 2020

Parametr		Chorzy z fuzjami lub rearanżacjami <i>FGFR2</i>	Wszyscy chorzy w badaniu***
Liczba chorych		107	146
Mężczyźni, n (%)		42 (39,3)	62 (42,5)
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	56 (26; 77)	59 (26; 78)
	<65 lat, n (%)	82 (76,6)	100 (68,5)

¹⁵ całkowita bilirubina $<1,5 \times$ GGN lub $\geq 2,5 \times$ GGN w przypadku zespołu Gilberta lub choroby obejmującej wątrobę; aminotransferaza asparaginianowa i aminotransferaza alaninowa $\leq 2,5 \times$ GGN; i klirens kreatyniny >30 ml/min obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta

FIGHT-202 [Abou-Alfa 2020, Vogel 2024]			
	65 do <75 lat, n (%)	20 (18,7)	35 (24,0)
	≥75 lat, n (%)	5 (4,7)	11 (7,5)
Region, n (%)	Ameryka Północna	64 (59,8)	89 (61,0)
	Europa Zachodnia	32 (29,9)	35 (15,1)
	Reszta świata**	11 (10,3)	22 (15,1)
Rasa, n (%)	Biała	79 (73,8)	104 (71,2)
	Azjatycka	11 (10,3)	22 (15,1)
	Czarna lub Afroamerykańska	7 (6,5)	8 (5,5)
	Indianin amerykański lub mieszkaniec Alaski	0 (0,0)	1 (0,9)
	Inna/brak danych	10 (9,3)	11 (7,5)
Wynik ECOG, n (%)	0	45 (42,1)	59 (40,4)
	1	57 (53,3)	76 (52,1)
	2	5 (4,7)	11 (7,5)
Choroba przerzutowa, n (%)	Tak	88 (82,2)	125 (85,6)
	Nie	16 (15,0)	18 (12,3)
	Brak danych lub brak możliwości oceny	3 (2,8)	3 (2,1)
Liczba wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych stosowanych w związku z zaawansowaną chorobą przerzutową [^] , n (%)	1	65 (60,7)	89 (61,0)
	2	29 (27,1)	38 (26,0)
	≥3	13 (12,1)	19 (13,0)
Operacja związana z nowotworem w wywiadzie, n (%)		38 (35,5)	48 (32,9)
Radioterapia w wywiadzie, n (%)		28 (26,2)	36 (24,7)
Mutacje genetyczne, n (%)	Najczęściej występujący partner fuzji – <i>BICC1</i> ^{&}	31 (29,0)	b/d
	Rearanżacja intronu 17 genu <i>FGFR2</i> sekwencją międzygenową ^{&&}	5 (4,6)	b/d
Umiejscowienie raka dróg żółciowych, n (%) ^{^^}	Wewnątrzwątrobowe	105 (98,1)	130 (89,0)
	Zewnątrzwątrobowe	1 (0,9)	12 (8,2)
	Inne/brak danych	1 (0,9)	4 (2,7)
Zapalenie wątroby w wywiadzie, n (%)	Typu B	4 (3,7)	5 (3,4)
	Typu C	1 (0,9)	2 (1,4)
Wątroba		101 (94,4)	136 (93,2)

FIGHT-202 [Abou-Alfa 2020, Vogel 2024]			
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Węzły chłonne	57 (53,3)	78 (53,4)
	Płuco	58 (54,2)	77 (52,7)
	Kość	21 (19,6)	27 (18,5)
	Wodobrzusze	8 (7,5)	15 (10,3)
	Trzustka	7 (6,5)	10 (6,8)
	Wysięk opłucnowy	4 (3,7)	6 (4,1)
	Skóra lub tkanka podskórna	2 (1,9)	2 (1,4)
	Pęcherz	0 (0,0)	1 (0,7)
	Okreźnica	1 (0,9)	1 (0,7)
	Inne	31 (29,0)	51 (34,9)
Dane demograficzne – publikacja Vogel 2024			
Parametr		Chorzy z fuzjami lub rearanżacjami <i>FGFR2</i>	Wszyscy chorzy w badaniu***
Liczba chorych		108	147
Mężczyźni, n (%)		42 (38,9)	62 (42,2)
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	55,5 (26,0; 77,0)	59,0 (26; 78)
	<65 lat, n (%)	83 (76,9)	101 (68,7)
	65 do <75 lat, n (%)	20 (18,5)	35 (23,8)
	≥75 lat, n (%)	5 (4,6)	11 (7,5)
Region, n (%)	Ameryka Północna	64 (59,3)	89 (60,5)
	Europa Zachodnia	32 (29,6)	35 (23,8)
	Reszta świata****	12 (11,1)	23 (15,6)
Rasa, n (%)	Biała	79 (73,1)	104 (70,7)
	Azjatycka	12 (11,1)	23 (15,6)
	Czarna lub Afroamerykańska	7 (6,5)	8 (5,4)
	Indianin amerykański lub mieszkaniec Alaski	0 (0,0)	1 (0,7)
	Inna/brak danych	10 (9,3)	11 (7,5)
Czas od wstępnego rozpoznania, mediana (zakres) [lata]		1,3 (0,2; 11,1)	1,1 (0,2; 11,1)
Wynik ECOG, n (%)	0	46 (42,6)	60 (40,8)
	1	57 (52,8)	76 (51,7)
	2	5 (4,6)	11 (7,5)
Choroba przerzutowa, n (%)#	Tak	89 (82,4)	126 (85,7)
	Nie	16 (14,8)	18 (12,2)
	Brak danych lub brak możliwości oceny	3 (2,8)	3 (2,0)

FIGHT-202 [Abou-Alfa 2020, Vogel 2024]			
Liczba wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych stosowanych w związku z zaawansowaną chorobą przerzutową, n (%)	1	65 (60,2)	89 (60,5)
	2	30 (27,8)	39 (26,5)
	≥3	13 (12,0)	19 (12,9)
Operacja związana z nowotworem w wywiadzie, n (%)		38 (35,2)	48 (32,7)
Radioterapia w wywiadzie, n (%)		29 (26,9)	37 (25,2)
Mutacje genetyczne, n (%)	Rearanżacje genu <i>FGFR2</i>	15 (13,9)	b/d
	Fuzje genu <i>FGFR2</i> &&&	93 (86,1)	b/d
	Najczęściej występujący partner fuzji – <i>BICC1</i>	32 (29,6)	b/d
Umiejscowienie raka dróg żółciowych, n (%)	Wewnątrzwątrobowe	107 (99,1)	132 (89,8)
	Zewnątrzwątrobowe	1 (0,9)	12 (8,2)
	Inne/brak danych	0 (0,0)	3 (2,0)
Zapalenie wątroby w wywiadzie, n (%)	Typu B	4 (3,7)	5 (3,4)
	Typu C	1 (0,9)	2 (1,4)
Umiejscowienie przerzutów, n (%) ^{##}	Wątroba	102 (94,4)	138 (93,9)
	Węzły chłonne	58 (53,7)	80 (54,4)
	Płuco	59 (54,6)	78 (53,1)
	Kość	21 (19,4)	27 (18,4)
	Wodobrzusze	8 (7,4)	15 (10,2)
	Trzustka	7 (6,5)	11 (7,5)
Stężenie albumin <35g/l, n (%)		██████████	b/d
INTERWENCJA			
Interwencja badana: pemigatynib stosowany doustnie (podawany samodzielnie przez chorego) w dawce początkowej 13,5 mg raz dziennie. Lek był stosowany w 21-dniowych cyklach (2 tygodnie stosowania leku, 1 tydzień bez leczenia), do czasu wystąpienia radiologicznej progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub decyzji lekarza o przerwaniu leczenia. Leczenie mogło być przerwane na okres do 2 tygodni, do ustąpienia toksyczności. Czas trwania leczenia w kohorcie 1 (chorzy z fuzjami lub rearanżacją <i>FGFR2</i>): - publikacja <i>Abou-Alfa 2020</i>: mediana (IQR): 7,2 (3,9; 10,9) mies. - publikacja <i>Vogel 2024</i>: mediana (zakres): 7,2 (0,2; 51,1) mies. Leczenie wspomagające: przy wystąpieniu hiperfosfatemii stosowano modyfikacje dietetyczne, terapie obniżające poziom fosforanów lub modyfikację dawki leku badanego. Nie dozwolone było stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (można było stosować miejscowo ketokonazol). Zalecane było ograniczone stosowanie inhibitorów pompy protonowej lub leków zobojętniających. Nie zalecano stosowania wapniowych leków wiążących fosforany. Niedozwolone było stosowanie innych inhibitorów <i>FGFR</i> oraz jakichkolwiek leków przeciwnowotworowych innych niż interwencja badana. Interwencja kontrolna: n/d (badanie jednoramienne)			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe włączone do analizy:			

FIGHT-202 [Abou-Alfa 2020, Vogel 2024]

- odpowiedź na leczenie: w tym ORR, CR, PR, DCR, SDi, PD, DOR;
- PFS;
- OS;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe wykluczone z analizy:

- punkty końcowe nie wymienione jako pierwszo- i drugorzędowe;
- wyniki przedstawione dla chorych ogółem (3 kohorty analizowane łącznie) oraz dla kohort B i C.

*zgodnie z publikacją *Vogel 2024*; w publikacji *Abou-Alfa 2020* w kohorcie A (chorzy z fuzjami lub rearanżacjami *FGFR2*) N=107, kohorta bez zmian genetycznych obejmowała 18 chorych, natomiast nieokreślony status *FGF/FGFR* dotyczył 1 chorego

**w związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, PFS, OS oraz profil bezpieczeństwa) niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przed zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstąpiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniem badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 19 punktów

***w tym chorzy z fuzjami lub rearanżacjami *FGFR2* (n=107), ze zmianami genetycznymi *FGF/FGFR* innymi niż fuzje lub rearanżacje (n=20), bez zmian genetycznych w *FGF/FGFR* (n=18) oraz z niepotwierdzonym statusem *FGF/FGFR* (n=1, chory nieprzypisany do żadnej z analizowanych w badaniu kohort); chorzy analizowani w ramach oceny bezpieczeństwa terapii

****Izrael, Korea Południowa, Tajwan, Tajlandia, Japonia

^maksymalnie 5 terapii w kohorcie z fuzjami lub rearanżacjami *FGFR2* oraz maksymalnie 3 terapie w pozostałych kohortach

^^w punkcie odcięcia danych brakowało informacji dot. lokalizacji raka dróg żółciowych u jednego chorego, jednak po dacie odcięcia danych raka dróg żółciowych u tego chorego oceniono jako zlokalizowanego wewnątrzwątrobowo

&zidentyfikowano 56 różnych partnerów fuzji, a 42 (75%) z nich było unikalnych

&&w przypadku tych chorych nie zidentyfikowano partnerów genowych

&&&fuzje to podtyp rearanżacji, w których przewiduje się, że partner fuzyjny ulegnie translacji w ramce odczytu genu *FGFR2*; wśród chorych z fuzjami *FGFR2* zidentyfikowano 56 unikalnych partnerów fuzyjnych

#u chorych bez przerzutów nie występują żadne dowody na obecność przerzutów zewnątrzwątrobowych. U chorych z przerzutami możliwa była obecność przerzutów wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych

##przedstawiono miejsca przerzutów raportowane dla >5% chorych ogółem

14.10.2.Lindley 2024

Lindley 2024 [Lindley 2024]	
METODYKA	
Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), jednoramienne, wieloośrodkowe w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP) Przydział chorych do grupy: do zarządzania procesem włączania chorych do badania stosowano platformę internetową MyAccess Programs (Parexel, Newton, Massachusetts). Lekarze prowadzący przesyłali dane dotyczące chorych, aby potwierdzić zakwalifikowanie chorego do otrzymywania PEM, następnie sponsor informował lekarza o kwalifikacji chorego. Aby wziąć udział w EAP, chorzy i/lub ich przedstawiciele prawni musieli podpisać pisemną zgodę na udział w programie; Skala IHE: 13,5/17⁺; Opis utraty chorych z badania: 89 (83,2%) z 107 chorych, którzy otrzymali zgodę na udział w EAP otrzymało PEM. Spośród 89 chorych, którzy otrzymali leczenie, 63 (70,8%) chorych przerwało leczenie w punkcie odcięcia danych (wrzesień 2021 r.), a 26 (29,2%) chorych kontynuowało leczenie PEM. Leczenie zostało przerwane przez 7 (7,9%) chorych w tym samym dniu, w którym raportowano u nich zdarzenia niepożądane oraz 29 (32,6%) chorych w związku z przerwaniem EAP w danym kraju (kwalifikujący się chorzy rozpoczęli stosowanie PEM w ramach dostępu komercyjnego). Powód utraty chorych z badania nie został podany dla większości chorych; Klasyfikacja AOTMiT: n/o, w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Sponsor: Incyte Corporation; Liczba ośrodków: b/d (Austria, Belgia, Dania, Grecja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Niemcy, Portugalia, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy); Okres obserwacji: program trwał od stycznia 2020 r. do września 2021 r. Jako okres obserwacji przyjęto medianę (zakres) trwania leczenia: 4,0 (0,1; 13,6) mies. Analiza statystyczna: wszystkie dane raportowano w sposób opisowy; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy CCA w z udokumentowaną fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i> lub innych zmian w genie <i>FGFR</i> (jeśli lekarz oraz sponsor określili, że chory może uzyskać korzyść z leczenia); - choroba oceniona radiograficznie według kryteriów RECIST 1.1; - udokumentowana progresja lub nietolerancja ≥ 1 linii leczenia ogólnoustrojowego; - rezygnacja z możliwości poczęcia podczas leczenia PEM. Kryteria wykluczenia: - kwalifikacja do udziału w trwającym badaniu klinicznym dla PEM; - przerzuty do mózgu lub ośrodkowego układu nerwowego, które nie były leczone lub uległy progresji; - równoczesne leczenie przeciwnowotworowe; - radioterapia w czasie poprzedzających 4 tygodni; - nieprawidłowe parametry laboratoryjne; - zaburzenia hemostazy wapniowo-fosforanowej lub ogólnoustrojowe zaburzenia równowagi mineralnej z ektopowym zwapnieniem tkanek miękkich w wywiadzie; - klinicznie istotne zaburzenie rogówki lub siatkówki; - niedobór witaminy D w wywiadzie.	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (PEM)
Liczba chorych	89
Wiek, mediana (IQR) [lata]	61 (48; 67)
Mężczyźni, n (%) [*]	31 (34,8)

Lindley 2024 [Lindley 2024]		
I linia leczenia, n (%)	Cisplatyna + gemcytabina	49 (55,1)
	Nieokreślona	19 (21,3)
	FOLFIRI	7 (7,9)
	Gemcytabina + oksaliplatyna	5 (5,6)
	Kapecytabina	2 (2,2)
	Karboplatyna + paklitaksel	2 (2,2)
	Inne	5 (5,6)
Liczba terapii w wywiadzie, n (%)	1	52 (58,4)
	2	10 (11,2)
	3	2 (2,2)
	4	2 (2,2)
	5	3 (3,4)
	6	0 (0,0)
	7	1 (1,1)
	Nieokreślona	19 (21,3)
Wykonany test genetyczny, n (%)**	Foundation Medicine®	37 (41,6)
	ThermoFisher Oncomine®	16 (18,0)
	Illumina® (test lokalny)	13 (14,6)
	Inne	25 (28,1)
Zmiana w genie <i>FGFR</i> , n (%)	FGFR2	82 (92,1)
	FGFR3	4 (4,5)
	FGFR1	2 (2,2)
	Nieokreślona	1 (1,1)
Rodzaj zmiany w genie <i>FGFR</i> , n (%)	Fuzja	61 (68,5)
	Rearanżacja	11 (12,4)
	Inna zmiana	10 (11,2)
	Translokacja	5 (5,6)
	Amplifikacja	2 (2,2)

Lindley 2024 [Lindley 2024]	
INTERWENCJA	
Interwencja badana: pemigatynib w dawce 13,5 mg był przyjmowany doustnie, o podobnej porze każdego dnia. Dawkowanie można było zmniejszyć do 9 mg i następnie do 4,5 mg, jednak zmniejszenie dawki poniżej 4,5 mg nie było dozwolone. Każdy cykl leczenia składał się z 14 dni stosowania PEM, po których następowało 7 dni bez stosowania leku. Leczenie było kontynuowane dopóki obserwowano korzyści kliniczne, nie spełniono kryteriów przerwania leczenia zgodnie z oceną lekarza prowadzącego***, bądź EAP został zakończony przez sponsora lub wygasł zgodnie z harmonogramem wprowadzania produktu na rynek w danym kraju. Wszyscy chorzy rozpoczęli stosowanie PEM w dawce 13,5 mg raz dziennie. W czasie badania dawka została zredukowana do 9 mg dziennie u 17 (19,1%) chorych, a dla 3 (3,4%) chorych dawka została dalej zredukowana do 4,5 mg. Mediana (IQR) czasu do pierwszej redukcji dawki PEM wynosiła 1,6 (1,1; 3,1) miesiąca. Mediana (IQR) okresu leczenia ogółem wyniosła 4,0 (1,8; 7,1) miesiące, a 27 (30%) chorych stosowało leczenie dłużej niż 6 miesięcy. Wśród chorych, którzy otrzymali PEM jako II linię leczenia (chorzy z dokładnie 1 wcześniejszą linią leczenia, N=52), mediana (IQR) czasu trwania leczenia wyniosła 4,2 (2,5; 7,0) miesięcy (14 [24,9%] z tych chorych kontynuowało leczenie w ramach EAP w punkcie odcięcia danych). Leczenie wspomagające: • hiperfosfatemia jest spodziewanym efektem farmakologicznym hamowania szlaku FGFR. Przy stężeniu fosforanów w surowicy >5,5 mg/dl chorzy mieli stosować dietę niskofosforanową. Przy stężeniu fosforanów w surowicy >7 mg/dl, należało rozważyć zastosowanie leczenia obniżającego stężenie fosforanów; • lekarze prowadzący mieli przestrzegać procedur standardowej opieki.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe włączone do analizy: • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe wykluczone z analizy: • n/d.	

^w związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, PFS, OS oraz profil bezpieczeństwa) niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przez zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstąpiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniem badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 17 punktów

*obliczono na podstawie odsetka kobiet

**u dwóch chorych wykonano 2 testy równoległe (tj. Illumina® i Archer® u jednego chorego oraz Illumina® i ThermoFisher Oncomine® u drugiego chorego), dlatego wartości nie sumują się do 100%

***leczenie powinno zostać przerwane w następujących okolicznościach: wystąpienie ciąży, wycofanie zgody na udział w EAP, jeśli leczenie byłoby szkodliwe dla zdrowia bądź dobrego samopoczucia chorych, jeśli wystąpiła niedopuszczalna toksyczność lub progresja choroby lub jeśli rozpoczęto inne leczenie przeciwnowotworowe. Leczenie można było czasowo przerwać, aby toksyczność ustąpiła.

14.10.3.Parisi 2024

Parisi 2024 [Parisi 2024]	
METODYKA	
Analiza łączona dwóch retrospektywnych, jednoramiennych, wieloośrodkowych badań kohortowych (PEMI-BIL, PEMI-REAL) Przydział chorych do grupy: przeanalizowano dokumentację medyczną kolejno włączanych do badania chorych skierowanych do włoskich i francuskich oddziałów onkologicznych od lipca 2020 r. do września 2022 r. W badaniu wzięło udział 72 chorych, leczonych PEM w drugiej lub kolejnej linii leczenia ogólnoustrojowego w ramach lub poza programem rozszerzonego dostępu (EAP); Skala IHE: 13,5/17*; Opis utraty chorych z badania: we Francji utracono 7 (12,3%) z 57 zidentyfikowanych chorych, w tym 6 (10,5%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia oraz 1 (1,8%) chorego z mutacją w genie <i>FGFR2</i>. We Włoszech utracono 1 (4,2%) z 24 zidentyfikowanych chorych z powodu utraty z okresu obserwacji. Po włączeniu do badania utracono 1 (2,0%) z 50 chorych we Francji (kohorta <i>PEMI-BIL</i>) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Ostatecznie do badania włączono 49 chorych we Francji (kohorta <i>PEMI-BIL</i>) oraz 23 chorych we Włoszech (badanie <i>PEMI-REAL</i>). Łączne dane przedstawiono dla 72 chorych; Klasyfikacja AOTMiT: n/o, w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Sponsor: europejska sieć badań nad rakiem dróg żółciowych (ENS-CCA); Liczba ośrodków: 39 (Francja – 25 ośrodków, Włochy – 14 ośrodków); Okres obserwacji: mediana (95% CI) okresu obserwacji wynosiła 19,5 (15,0; 30,5) miesięcy; Analiza statystyczna: p-wartość < 0,05 (analiza w podgrupach). Główne wyniki dla chorych ogółem przedstawiono w sposób opisowy; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: - wiek ≥18 lat; - udowodniony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy CCA z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i>; - dostępne dane dotyczące charakterystyki kliniczno-patologicznej, wzorców leczenia oraz wyników; - leczenie co najmniej 1 linią leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej/przerzutowej choroby i co najmniej 1 cykl leczenia PEM; Chorzy z zabiegiem chirurgicznym o intencji radykalnej we wczesnym stadium choroby lub leczeniem miejscowo-regionalnym (np. radioembolizacja poprzez tętnice, radioterapia, chemioterapia infuzyjna tętnicy wątrobowej) w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej nie byli wykluczani z badania. Kryteria wykluczenia: - b/d.	
Dane demograficzne ¹⁶	
Parametr	Grupa badana (PEM)
Liczba chorych	72
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,9 (13,6)
Mężczyźni, n (%)	17 (23,6)
Wynik ECOG, n (%)	28 (38,9)
0	

¹⁶ Dane demograficzne w publikacji zostały przedstawione również w podziale na poszczególne badania (*PEMI-BIL* i *PEMI-REAL*), jednak z uwagi na to, że wyniki są prezentowane bez podziału na badania, odstąpiono od przedstawiania charakterystyki chorych z podziałem na badania

Parisi 2024 [Parisi 2024]		
	1	31 (43,1)
	2	12 (16,7)
Indeks masy ciała (BMI) ≥ 25 kg/m ² , n (%)		28 (38,9)
Wirusowe zapalenie wątroby, n (%)		6 (8,3)
Palenie tytoniu, n (%)		7 (9,7)
Cukrzyca, n (%)		7 (9,7)
Umiejscowienie CCA, n (%)	Wewnątrzwątrobowe	70 (97,2)
	Zewnątrzwątrobowe	1 (1,4)
	Brak danych	1 (1,4)
Stopień złośliwości nowotworu, n (%)	Dobrze zróżnicowany (niski stopień złośliwości)	12 (16,7)
	Umiarkowanie zróżnicowany (pośredni stopień złośliwości)	24 (33,3)
	Słabo zróżnicowany (wysoki stopień złośliwości)	13 (18,1)
	Brak danych	23 (31,9)
Rozmiar guza, średnia (SD) [cm]		8,18 (3,57)
Partner fuzyjny <i>FGFR2</i> : <i>BICC1</i> , n (%)		22 (30,6)
Stadium choroby w momencie leczenia ogólnoustrojowego, n (%)	Miejscowo zaawansowane	3 (4,2)
	Przerzutowe	69 (95,8)
Liczba miejsc przerzutowych, n (%)	Choroba miejscowo zaawansowana	3 (4,2)
	1	16 (22,2)
	2	28 (38,9)
	≥ 3	25 (34,7)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Wątroba	56 (77,8)
	Węzły chłonne	39 (54,2)
	Płuco	35 (48,6)
	Wodobrzusze	14 (19,4)
	Inne	16 (22,2)
Operacja z intencją radykalną we wczesnym stadium choroby w wywiadzie**, n (%)		19 (26,4)
Leczenie miejscowo-regionalne w przebiegu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby w wywiadzie***, n (%)		7 (9,7)
Liczba terapii ogólnoustrojowych w przebiegu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby w wywiadzie, n (%)	1	43 (59,7)
	2	15 (20,8)
	≥ 3	14 (19,4)
Wcześniejsze terapie stosowane w I linii, n (%)	Cisplatyna + gemcytabina	57 (79,2)
	Gemcytabina + oksaliplatyna	7 (9,7)
	Inne	8 (11,1)

Parisi 2024 [Parisi 2024]			
Wcześniejsze terapie stosowane w II linii leczenia, n/N (%)	Chemioterapia (5-fluorouracyl, cisplatyna + gemcytabina)		21/29 (72,4)
	Inhibitor kinazy tyrozynowej FGFR		3/29 (10,3)
	Inny inhibitor kinazy tyrozynowej		4/29 (13,8)
Zastosowane testy genetyczne, n (%)	Zmiany w <i>FGFR</i> wykryte z zastosowaniem testu NGS DNA	Test FoundationOne® CDx	26 (36,1)^
		Inne testy	5 (6,9)^
	Zmiany w <i>FGFR</i> wykryte z zastosowaniem testu fuzji NGS	Archer® Fusion Plex NGS	27 (37,5)^
		Inne testy	1 (1,4)^
	Wykonanie testu FISH		7 (9,7)^
	Brak danych		4 (5,6)^
INTERWENCJA			
Interwencja badana: pemigatynib stosowany zgodnie z polityką refundacji leków i harmonogramem obowiązującym w danym kraju. Na początku badania 27 (37,5%) chorych przyjmowało dawkę leku <13,5 mg, natomiast 45 (62,5%) chorych – równą 13,5 mg. Mediana (zakres) liczby zastosowanych cykli leczenia wyniosła 8 (1; 28). Leczenie wspomagające: b/d			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe włączone do analizy: • odpowiedź na leczenie, w tym: ORR, CR, PR, DCR, SDi, PD, DOR; • PFS; • OS; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe wykluczone z analizy: • ocena skuteczności terapii innych niż pemigatynib w ramach 2 lub kolejnej linii leczenia (tj. rycina 4 – brak danych wyłącznie dla schematu FOLFOX); • punkty końcowe analizowane w I linii leczenia (przed zastosowaniem PEM); • punkty końcowe analizowane w kolejnych liniach po progresji wśród chorych stosujących PEM; • zdarzenia niepożądane o 1. i 2. stopniu nasilenia.			

Skrót: FISH – test hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*

*W związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, PFS, OS oraz profil bezpieczeństwa) niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przez zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstąpiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniem badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 17 punktów

**u 2 chorych z przerzutami wykonano operację paliatywną

***np. radioembolizacja poprzez tętnice, radioterapia, chemioterapia infuzyjna tętnicy wątrobowe

^po zsumowaniu wszystkich wykonanych testów nie zidentyfikowano informacji nt. testowania dla 2 (2,8%) chorych

14.10.4.Ding 2025

Ding 2025 [Ding 2025]		
METODYKA		
Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne wieloośrodkowe. Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych leczonych w ramach kanadyjskiego programu wsparcia, którzy rozpoczęli leczenie w okresie od stycznia 2021 do października 2022. Przeanalizowano dokumentację medyczną włączanych do badania chorych, dane zbierano w okresie od czerwca 2023 roku do sierpnia 2023 roku; Skala IHE: 14/17 (badanie retrospektywne, brak danych o leczeniu wspomagającym, w badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych); Opis utraty chorych z badania: odpowiedzi na ankiety zostały uzyskane od 18 z 26 chorych. Z badania utracono łącznie 9 (50,0%) chorych, w tym 8 (88,9%) z powodu progresji choroby oraz 1 (11,1%) z powodu hospitalizacji (toksyczność nie została zgłoszona jako przyczyna zakończenia terapii). Dwóch chorych zmarło przed ostatnią wizytą kontrolną, żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W analizie uwzględniono wyniki wszystkich 18 chorych; Klasyfikacja AOTMiT: n/o, w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Sponsor: brak, badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych; Liczba ośrodków: badanie wieloośrodkowe (liczba ośrodków nie została określona) obejmujące 6 prowincji w Kanadzie; Okres obserwacji: mediana 12,6 miesiąca (zakres 2,3; 28,4); Analiza statystyczna: statystyki opisowe zostały wykorzystane do podsumowania danych demograficznych i klinicznych chorych, schematów leczenia, wskaźników stosowania pemigatynibu oraz wyników klinicznych. Zmienne ciągłe przedstawiono jako medianę z zakresem lub średnią z odchyleniem standardowym, natomiast zmienne katégoriczne jako n (%). Metoda Kaplana-Meiera została zastosowana do oceny rzeczywistych PFS i OS. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu programu R Studio. Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - leczenie PEM w ramach kanadyjskiego programu wsparcia; - co najmniej 1 linia leczenia w wywiadzie; - rozpoznanie nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (CCA) z fuzją lub rearanżacją genu <i>FGFR2</i>; Kryteria wykluczenia: - otrzymywanie PEM w ramach badania klinicznego; - otrzymanie leczenia systemowego z powodu innego nowotworu pierwotnego po rozpoczęciu leczenia PEM lub w czasie 12 miesięcy przed jego rozpoczęciem; - brak wcześniejszej terapii PEM.		
Dane demograficzne		
Parametr		Grupa badana (PEM)
Liczba chorych		18
Wiek, mediana (zakres) [lata]	W momencie rozpoczęcia leczenia	57 (36;66)
	W momencie rozpoznania CCA	53 (34; 64)
Mężczyźni, n (%)		6 (33,3)
Prowincja, n (%)	British Columbia	5 (27,8)

Ding 2025 [Ding 2025]		
	Ontario	5 (27,8)
	Alberta	3 (16,7)
	Quebec	3 (16,7)
	Nowa Szkocja, Nowa Fundlandia, Labrador	2 (11,1)
Stopień CCA w momencie rozpoznania, n (%)	I	1 (5,6)
	II	4 (22,2)
	III	2 (11,1)
	IV	11 (61,1)
Podtyp CCA, n (%)	Wewnątrzwątrobowy	15 (83,3)
	Nieznaný	3 (16,7)
ECOG-PS w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)	0	3 (16,7)
	1	15 (83,3)
Wykonany zabieg chirurgiczny, n (%)	Ogółem	8 (44,4)
	Częściowa resekcja wątroby	8 (100,0), N=8
Uzupełniająca terapia układowa, n (%)		7 (38,9)
Liczba lini terapii układowej w przypadku choroby nieresekcyjnej lub zaawansowanej, n (%)	1	11 (61,1)
	2	6 (33,3)
	3+	1 (5,6)
Schematy terapii układowej, n (%)	Gemcytabina + platyna	16 (88,9)
	Kapecytabina	5 (27,8)
	FOLFOX	3 (16,7)
	FOLFIRI	2 (11,1)
	Inne	7 (38,9)
Liczba cykli terapii układowej, mediana (zakres)		8 (1; 35)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: PEM podawany w dawce 13,5 mg doustnie raz dziennie w cyklu 21-dniowym, składającym się z 2 tygodni leczenia oraz 1 tygodnia przerwy. Leczenie wspomagające: b/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • odpowiedź na leczenie; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • dane dotyczące stężenia CA19-9.		

^aw związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, wskaźnik przeżycia), niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przed zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstąpiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniu badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 17 punktów;
^{*}obliczono w odniesieniu do łącznej liczby (8) przeprowadzonych operacji.

14.10.5. Saverno 2025

Saverno 2025 [Saverno 2025]		
METODYKA		
Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne wieloośrodkowe. Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych leczonych PEM w okresie od 17 kwietnia 2020 w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Dane z dokumentacji medycznej chorych zbierano w okresie od 3 do 22 lutego 2023 r.; Skala IHE: 14/17[^] (badanie retrospektywne, brak danych o leczeniu wspomagającym, w badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych); Opis utraty chorych z badania: w analizie uwzględniono wszystkich włączonych do badania chorych. Łącznie leczenie przerwało 60 (50,0%) spośród 120 włączonych do badania chorych, w tym: • 39 (65,0%) z 60 chorych z powodu progresji choroby potwierdzonej skanem; • 7 (11,7%) z 60 chorych z powodu decyzji chorego o wycofaniu się z badania; • 6 (10,0%) z 60 chorych z powodu zgonu; • 3 (5,0%) z 60 chorych z powodu toksyczności; • 2 (3,3%) z 60 chorych z powodu progresji choroby potwierdzonej klinicznie; • 1 (1,7%) z 60 chorych z powodu zakończenia terapii zgodnie z zaplanowanym czasem leczenia; • 2 (3,3%) z 60 chorych z innego powodu. Klasyfikacja AOTMiT: n/o, w klasyfikacji AOTMiT nie wyszczególniono jednoramiennego badania obserwacyjnego; Sponsor: Incyte Corporation; Liczba ośrodków: badanie wieloośrodkowe (liczba ośrodków nie została określona), prowadzone w małych, średnich i dużych prywatnych praktykach lekarskich, akademickich centrach medycznych oraz szpitalu klinicznym powiązanych z uczelnią zlokalizowanych na terenie Stanów Zjednoczonych; Okres obserwacji: mediana 6,5 miesiąca (zakres: 1,7; 21,7); Analiza statystyczna: dane podsumowano w sposób opisowy; wyniki typu „czas do zdarzenia” zostały opisane przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Opracowanie danych oraz analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu SAS w wersji 9.4. Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (CCA); • dane z co najmniej 4-miesięcznego okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia PEM (chorzy, którzy zmarli w czasie 4-miesięcznego okresu, również zostali uwzględnieni). Kryteria wykluczenia: • otrzymywanie PEM w ramach badania klinicznego; • otrzymanie leczenia systemowego z powodu nowotworu pierwotnego innego niż rak o nieznanym punkcie wyjścia lub rak wątroby po rozpoczęciu leczenia PEM lub w czasie 12 miesięcy przed jego rozpoczęciem; • dokumentacja lub dowody wskazujące na to, że lek został przepisany, ale nigdy nie został przez chorego zastosowany.		
Dane demograficzne		
Parametr		Grupa badana (PEM)
Liczba chorych		120
Wiek, mediana (zakres) [lata]	W momencie rozpoczęcia leczenia	65,0 (37,0; 83,0)
	W momencie rozpoznania CCA	63,5 (36,0; 82,0)
Mężczyźni, n (%)		59 (49,2)

Saverno 2025 [Saverno 2025]		
Rasa i pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	66 (55,0)
	Czarna/Afroamerykanie	25 (20,8)
	Inna	21 (17,5)
	Nieznana	8 (6,7)
	Latynoska	23 (19,2)
	Inna niż latynoska	94 (78,3)
Umiejscowienie CCA w momencie rozpoznania, n (%)	Wewnątrzwątrobowa	84 (70,0)
	Pozawątrobowe (okolice wnęki wątroby)	20 (16,7)
	Pozawątrobowe (dystalne)	16 (13,3)
Status progresji CCA w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Przerzuty	108 (90,0)
	Miejscowo zaawansowany	12 (10,0)
ECOG-PS w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	0-1	94 (78,3)
	≥2	26 (21,7)
Czynniki ryzyka CCA ¹⁷ w momencie przepisania pemigatynibu, n (%)	NAFLD (niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby)	15 (12,5)
	Choroba wątroby	14 (11,7)
	PSC (pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych)	4 (3,3)
	Wirusowe zapalenie wątroby typu C	4 (3,3)
	Wirusowe zapalenie wątroby typu B	3 (2,5)
	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	3 (2,5)
	Choroba Leśniowskiego-Crohna	2 (1,7)
	Marskość wątroby	2 (1,7)
	Hepatolityza (kamica wątrobowa)	1 (0,8)
Miejsca przerzutów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Wątroba	77 (64,2)
	Płuca	52 (43,3)
	Regionalne/przerzutowe węzły chłonne	45 (37,5)
	Lokalne węzły chłonne	31 (25,8)
	Otrzewna	24 (20,0)
	Kości	16 (13,3)
	Opłucna	4 (3,3)
	Mózg	1 (0,8)
	Brak przerzutów	2 (1,7)

¹⁷ Kategorie nie są rozłączne, u jednego chorego może występować więcej niż jeden czynnik

Saverno 2025 [Saverno 2025]		
Rearanżacja prowadząca do fuzji genu <i>FGFR2</i> ¹⁸		102 (91,9), N=111
Gen, z którym następuje fuzja ¹⁹ , n (%)	<i>BICC1</i>	38 (37,3), N=102
	<i>AHCYL1</i>	10 (9,8), N=102
	<i>CCDC6</i>	9 (8,8), N=102
	<i>KIAA1217</i>	7 (6,9), N=102
	<i>TACC2</i>	4 (3,9), N=102
	Nieznany	34 (33,3), N=102
Wynik testu genetycznego ²⁰ , n (%)	Pozytywny wynik testu FISH na obecność mutacji	3 (2,7), N=111
	Amplifikacja genu	3 (2,7), N=111
	Mutacja aktywująca	2 (1,8), N=111
	Nadekspresja	0 (0,0), N=111
	Negatywny	0 (0,0), N=111
	Nieznany	1 (0,9), N=111
Technika biopsji w celu pobrania tkanki zawierającej rearanżację <i>FGFR2</i> ²⁰ , n (%)	Biopsja gruboigłowa	73 (65,8), N=111
	Biopsja pod kontrolą CT/MRI	39 (35,1), N=111
	Resekcja chirurgiczna	7 (6,3), N=111
	Biopsja cienkoigłowa	6 (5,4), N=111
	Cytologia szczoteczkowa	2 (1,8), N=111
Badanie wykonane przed rozpoczęciem leczenia pemigatynibem ²⁰ , n (%)		110 (99,1), N=111
Czas od badania zmian <i>FGFR2</i> do rozpoczęcia leczenia pemigatynibem ²⁰ , mediana (zakres), miesiące		5,0 (0,1; 23,7), N=111
Wykorzystane techniki, n (%)	NGS	106 (95,5)
	FISH	3 (2,7)
	RT-PCR	2 (1,8)
PEM jako leczenie drugiej linii – poprzednie leczenie zastosowane jako pierwsza linia, n (%)	Ogółem	113 (94,2)
	Chemioterapia	107 (94,7), N=113
	Immunoterapia	18 (15,9), N=113
	Terapia celowana	3 (2,7), N=113
	Ogółem	7 (5,8)

¹⁸ Badanie obecności rearanżacji prowadzącej do fuzji genu *FGFR2* przeprowadzono u 111 chorych, co stanowi 92,5% ogółu badanych. Pozostałych 9 (7,5%) ze 120 chorych otrzymało pemigatynib pomimo braku informacji o przeprowadzeniu testu na obecność *FGFR2*. Co więcej, 6 chorych otrzymało pemigatynib mimo nieznanych wyników testu *FGFR2* lub wykrycia mutacji aktywującej bądź amplifikacji genu.

¹⁹ Odsetki obliczono w odniesieniu do chorych, u których wykryto obecność rearanżacji prowadzącej do fuzji genu *FGFR2*.

²⁰ Odsetek policzono względem chorych, którzy zostali poddani badaniu na obecność rearanżacji prowadzącej do fuzji genu *FGFR2*.

^aw związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, wskaźnik przeżycia), niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przed zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstępiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniu badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 17 punktów

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

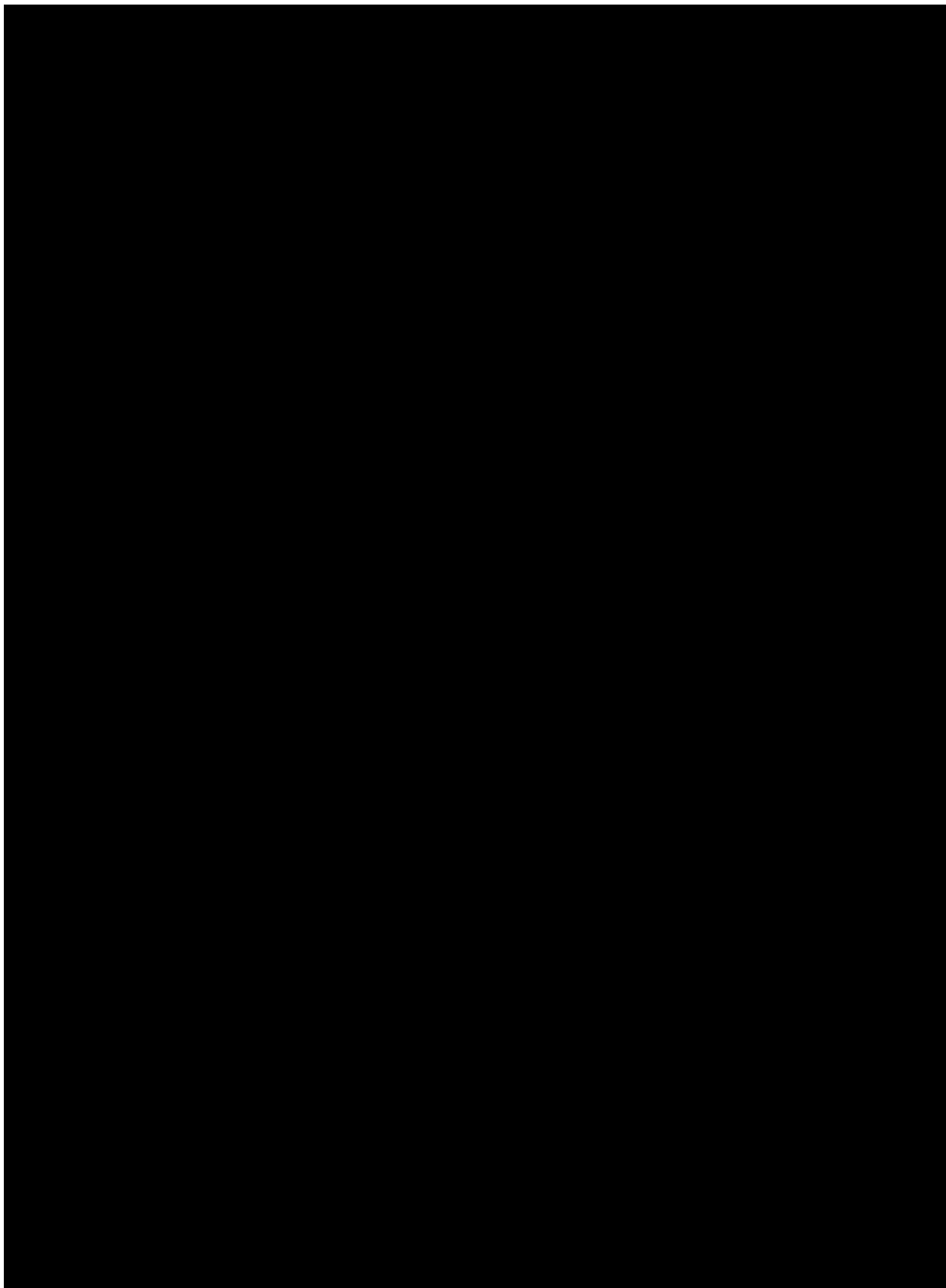
[REDACTED]

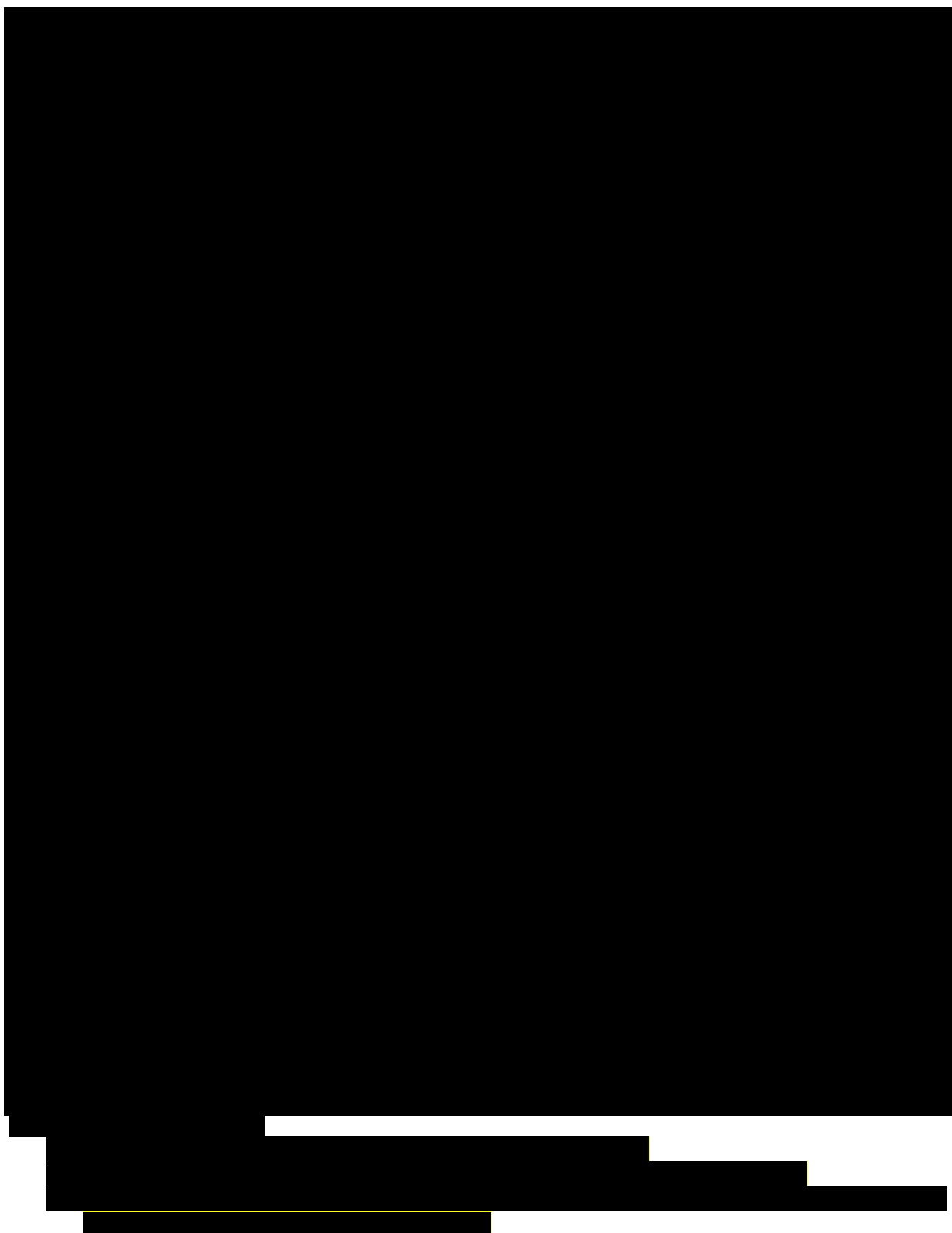
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





14.12. Skale oceny jakości badań

Tabela 49.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 50.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 51.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 52
Skala IHE do oceny jakości serii przypadków*

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowieź „tak” – 1 pkt. odpowięź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowięź „niejasne” – 0 pkt.; odpowięź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 53.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowięź T lub PT lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną)							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji,							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 54.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

14.13. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 55.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 56.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

14.14. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 57.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, Rozdział: 3 i 14.11
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdziały: 3.7.1, 14.7 i 14.9
3.	Porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział: 6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdziały: 3.7.2 i 3.7.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały: 14.4 i 14.5 i 14.6
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały: 3.6, 17.2 i 17.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały: 3.7.2 i 14.10
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały: 3.7.2 i 14.10
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział: 14.10
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział: 14.10
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały: 3.7.2 i 14.10

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział: 14.10
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział: 14.10
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział: 14.10
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały: 4, 5, 7, 8
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdziały: 9 i 10

15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla PEM	24
	27
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	36
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	40
	46
	48
Tabela 7. Odpowiedź na leczenie	59
Tabela 8. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	60
Tabela 9. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	60
Tabela 10. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi – estymacja Kaplan-Meiera	61
Tabela 11. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	62
Tabela 12. Prawdopodobieństwo utrzymania PFS – estymacja Kaplan-Meiera	63
Tabela 13. Czas przeżycia całkowitego	64
Tabela 14. Prawdopodobieństwo OS – estymacja Kaplan-Meiera	65
Tabela 15. Częstość występowania zgonów	67
Tabela 16. Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem	67
Tabela 17. Częstość występowania TEAE*	69
	
	73
	75

	76
Tabela 21. Odpowiedź na leczenie.....	79
Tabela 22. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	80
Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	80
Tabela 24. Czas przeżycia wolnego od progresji.....	81
Tabela 25. Wskaźnik progresji choroby lub zgonu.....	83
Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu.....	84
Tabela 27. Czas przeżycia całkowitego	85
Tabela 28. Wskaźnik częstości zgonów	87
Tabela 29. Prawdopodobieństwo OS	87
Tabela 30. Zgony	89
Tabela 31. Ciężkie zdarzenia niepożądane*	89
Tabela 32. Zdarzenia niepożądane*&	91
Tabela 33. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Pemazyre®	100
Tabela 34. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych pemigatynibem	103
Tabela 35. Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) związane ze stosowaniem produktów leczniczych PEM oraz składowych schematu FOLFOX.....	104
	124
	125

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	126
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach głównych dla interwencji badanej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja.	126
.....	127
.....	128
Tabela 42. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	130
Tabela 43. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – aktualizacja	130
Tabela 44. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	134
Tabela 45. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	139
.....	168
.....	169
.....	169
Tabela 49. Kryteria Cook.....	172
Tabela 50. Skala AMSTAR 2.....	172
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	174
Tabela 52 Skala IHE do oceny jakości serii przypadków*	174

Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	176
Tabela 54. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	180
Tabela 55. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	181
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	181
Tabela 57. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań	182

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla interwencji – aktualizacja.....	30
	
	32
Rysunek 3. Prawdopodobieństwo utrzymania DOR w oparciu o ocenę niezależnej komisji	61
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo utrzymania PFS*	62
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo utrzymania OS	64
	76
	77
Rysunek 8. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu <i>Parisi 2024</i>	82
Rysunek 9. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu <i>Ding 2025</i>	82
Rysunek 10. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu <i>Saverno 2025</i>	83
Rysunek 11. Przeżycie całkowite w badaniu <i>Parisi 2024</i>	85
Rysunek 12. Krzywa przeżycia całkowitego w badaniu <i>Ding 2025</i>	86
Rysunek 13. Analiza ORR na podstawie niezależnej komisji, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 – analiza podgrup	121
Rysunek 14. Analiza PFS na podstawie niezależnej komisji – analiza podgrup.....	122
Rysunek 15. Analiza OS na podstawie niezależnej komisji – analiza podgrup	122
Rysunek 16. Przeżycie całkowite w podgrupach chorych w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie – badanie <i>Parisi 2024</i>	123

Rysunek 17. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach chorych w zależności od linii leczenia PEM – badanie *Parisi 2024* 123

Rysunek 18. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach chorych: stosujących dawkę 13,5 mg przez cały czas trwania badania (=13,5 mg) oraz chorych ze zmianą dawkowania bądź czasowym przerwaniem stosowania PEM (<13,5 mg) – badanie *Parisi 2024* 124

Rysunek 19. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla interwencji . 132

.....	133
.....	165
.....	166
.....	167

17. Bibliografia

17.1. Publikacje włączone do analizy

Odwołanie	Opis bibliograficzny
APD Pemazyre®	Analiza problemu decyzyjnego, Pemazyre® (pemigatynib) w leczeniu w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją <i>FGFR2</i> – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025
AHS 2023	Alberta Health Services – Guideline Resource Unit. Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer. Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6. Effective date: June 2023
AOTMIT 2019	AOTMIT, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMIT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
BSG 2023	Rushbrook S.M., Kendall T.J., Zen Y., i in., British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma, „Gut” t. 73 nr 1 (2024)
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada. Reimbursement Recommendation Pemigatinib (Pemazyre) https://www.cda-amc.ca/pemigatinib-0 (data dostępu: 18.08.2025 r.)
ChPL Fluorouracil Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Levofolic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Levofolic®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35593/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Oxaliplatin Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ChPL Pemazyre®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemazyre®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EASL-ILCA 2023	Alvaro D., Gores G.J., Walicki J., i in., EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma, Journal of Hepatology, 2023, 79(1), 181–208.
EMA 2023	European Medicine Agency, Pemazyre Procedural steps taken and scientific information after the authorization, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pemazyre#authorisation-details (data dostępu: 21.08.2025 r.)
ESMO 2025	Vogel A., Ducreux M., ESMO Guidelines Committee, ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open. 2025;10(1):104003
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, 1-19
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder <i>FGFR2</i> -

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) https://www.g-ba.de/beschluesse/5049/ (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Goyal 2021	Goyal, L., Kongpetch, S., Crolley, V. E., i Bridgewater, J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. <i>Cancer Treatment Reviews</i> , 2021, 95, 102170.
Guyot 2012	Guyot P., Ades A.E., Ouwers M.J.N.M., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. <i>BMC Medical Research Methodology</i> . 2012;12(1):9.
HAS 2021	Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence avis 21 Juillet 2021. Pemigatinib (Pemazyre®) 4,5 mg – 9 mg – 13 mg, comprimés. Première évaluation. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289378/fr/pemazyre-pemigatinib (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 21.08.2025 r.)
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). <i>Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist</i> . Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Khan 2012	Khan, S. A., Davidson, B. R., Goldin, R. D., i in. <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: An update</i> . <i>Gut</i> , 2012, 61(12), 1657–1669.
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów. <i>Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020</i> . Warszawa 2023.
Mavros 2014	Mavros, M. N., Economopoulos, K. P., Alexiou, V. G., i Pawlik, T. M. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Surgery</i> , 2014, 149(6), 565. https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1857649 (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Mihalache 2010	Mihalache, F., Tantau, M., Diaconu, B., i Acalovschi, M. Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: A prospective study over a 4 year period. <i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD</i> , 2010, 19(3), 285–290.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network® <i>Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers</i> Version 2.2025 — July 2, 2025
NICE 2024	NICE. <i>Developing NICE guidelines: the manual</i> . NICE process and methods [PMG20]. Published: 31 October 2014, Last updated: 29 May 2024 https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869 (data dostępu: 21.08.2025 r.)
NICE 2021	National Institute of Health and Care Excellence. <i>Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement</i> . Technology Appraisal guidance TA722, published: 25 August 2021
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r (data dostępu: 10.01.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Ocana 2011	Ocana A., Tannock I. F., When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?, JNCI 2011, 103(1): 16-20
Phillippo 2016	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., NICE DSU TSD 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions To NICE. 2016
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, Nowotwory Journal of Oncology 2014; 64, 4: 331; 335
PRISMA 2020	Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., i in. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021:n71., https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram (data dostępu: 13.08.2025 r.)
Qurashi 2023	Qurashi, M., Vithayathil, M., i Khan, S. A. Epidemiology of cholangiocarcinoma. European Journal of Surgical Oncology, 2023, 107064.
Raport HTAR-HTAA 2022	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Część teoretyczna. Wersja 4.0., HTARRegistry, Kraków 2022
RECIST	RECIST guidelines (version 1.1), New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/ (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	Macarulla T., Adeva J., Cano Osuna M.T., i in., SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for biliary tract cancer (2025). Clin Transl Oncol. 2025;27(8):3293-3306
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Signorovitch 2012	Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. <i>Value Health</i> . 2012;15(6): 940-947
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. Pemigatinib 4.5mg, 9mg, and 13.5mg tablets (Pemazyre®) SMC2399 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pemigatinib-pemazyre-full-smc2399/ (data dostępu: 21.08.2025 r.)
TLV 2024	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner. Pemazyre (pemigatinib), Dnr 1082/2024, https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2024-09-20-pemazyre-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html (data dostępu: 18.08.2025 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
Yao 2016	Yao, K. J., Jabbour, S., Parekh, N., i in. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: An analysis of the national center for health statistics database. <i>BMC Gastroenterology</i> , 2016, 16(1), 117.
Zarządzenie 2025	Zarządzenie 48/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.), https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/_public/zarzadzenia_prezesa/zarzadzenia_2025/zarzadzenie_48-2025-dsoz.pdf (data dostępu: 18.08.2025 r.)
Badania włączone do analizy	
Abou-Alfa 2020	Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A., i in. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 May;21(5):671-684.
Akkus 2025	Akkus E., Yasar H.A., Rimassa L., Lamarca A., Efficacy and Toxicity of Pemigatinib in Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR Fusions or Rearrangements: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Target Oncol.</i> 2025;20(3):389-403
CADTH 2022	Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health "Pemigatinib (Pemazyre): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Cholangiocarcinoma [Internet]." Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 Jun.
Ding 2025	Ding P.Q., Tam V.C., Ramjeesingh R., i in., Pemigatinib in the Real-World Management of Cholangiocarcinoma Through a Canadian Patient Support Program. <i>Curr Oncol.</i> 2025;32(7):405
Gnagini 2024	Gnagni L., Ruscito I., Zizzari I.G., i in. Precision oncology targeting FGFRs: A systematic review on pre-clinical activity and clinical outcomes of pemigatinib. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2024 Oct;202:104464.
Lamarca 2021	Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., i in. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 May;22(5):690-701
Lindley 2024	Lindley A., Prager G., Bitzer M., i in. Global Expanded Access Program for Pemigatinib in Patients with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma and Fibroblast Growth Factor Receptor Gene Alterations. <i>Cancer Res Treat.</i> 2024 Jul;56(3):847-855.
Parisi 2024	Parisi A., Delaunay B., Pinterpe G., i in. Pemigatinib for patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring FGFR2

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	fusions or rearrangements: A joint analysis of the French PEMI-BIL and Italian PEMI-REAL cohort studies. Eur J Cancer. 2024 Mar;200:113587.
Rasool 2025	Rasool W., Alami Idrissi Y., Ahmad O., i in., Safety and efficacy of pemigatinib in patients with cholangiocarcinoma: a systematic review. J Gastrointest Oncol. 2025;16(2):699-710
Saverno 2025	Saverno K., Zimmerman Savill K.M., Brown-Bickerstaff C., i in., Real-world use of pemigatinib for the treatment of cholangiocarcinoma in the US. Oncologist. 2025;30(1):oyae204
Vogel 2024	Vogel A., Sahai V., Hollebecque A., i in. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. ESMO Open. 2024 Jun;9(6):103488.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2025	European database of suspected adverse drug reaction reports, pemigatynib, 2024, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 12.08.2025 r.)
ChPL Pemazyre®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemazyre®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2025 r.)
EMA 2021	European Medicines Agency, Assessment report Pemazyre® International non-proprietary name: pemigatinib. Procedure No. EMEA/H/C/005266/0000. March 2021
EMA RMP 2021	European Medicines Agency, Risk Management Plan For Pemazyre® (pemigatinib). 2021.
FDA 2022	Highlights of prescribing information, Pemazyre® (pemigatinib) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval: 2020. Revised 08/2022.
WHO UMC 2025	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 12.08.2025 r.)

17.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Aitcheson 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Aitcheson G., Mahipal A., John B.V. Targeting FGFR in intrahepatic cholangiocarcinoma [iCCA]: leading the way for precision medicine in biliary tract cancer [BTC]? Expert Opin Investig Drugs. 2021 Apr;30(4):463-477
<i>Bibeau 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>FIGHT-202</i> ; brak dodatkowych wyników w stosunku do głównej publikacji <i>FIGHT-202</i> (Vogel 2024).	Bibeau K., Féliz L., Lihou C.F., i in. Progression-Free Survival in Patients With Cholangiocarcinoma With or Without FGF/FGFR Alterations: A FIGHT-202 Post Hoc Analysis of Prior Systemic Therapy Response. JCO Precis Oncol. 2022 Apr;6:e2100414
<i>Chandana 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Chandana S.R., Babiker H.M., Mahadevan D. Clinical complexity of utilizing FGFR inhibitors in cancer therapeutics. Expert Opin Investig Drugs. 2020 Dec;29(12):1413-1429
<i>Gile 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali różne interwencje będące inhibitorami FGFR2. Brak wyników wyłącznie dla chorych stosujących pemigatynib.	Gile J.J., Wookey V., Zemla T.J., i in. Outcomes following FGFR Inhibitor Therapy in Patients with Cholangiocarcinoma. Target Oncol. 2022 Sep;17(5):529-538.
<i>Gong 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie I fazy (eskalacja dawki PEM).	Gong X., Ji T., Liu X., i in. Evaluation of the clinical cardiac safety of pemigatinib, a fibroblast growth factor receptor inhibitor, in participants with advanced malignancies. Pharmacol Res Perspect. 2022 Feb;10(1):e00906
<i>Gray 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne; tylko 3 chorych stosowało PEM	Gray S., Letissier O., d'Abrigeon C., i in. Third-Line Palliative Systemic Therapy for Advanced Biliary Tract Cancer: Multicentre Review of Patterns of Care and Outcomes. Cancers (Basel). 2023 Jun 3;15(11):3047
<i>Ioffe 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Ioffe D., Phull P., Dotan E. Optimal Management of Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: An Evidence-Based Review. Cancer Manag Res. 2021 Oct 27;13:8085-8098.
<i>Kam 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Kam A.E., Masood A., Shroff R.T. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;6(11):956-969.
<i>Lodl 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Lodl E., Ramnaraigh B., Sahin I., Wheeler S. Updates in the use of targeted therapies for the treatment of cholangiocarcinoma. J Oncol Pharm Pract. 2023 Jul;29(5):1206-1217.
<i>Mie 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Mie T., Sasaki T., Okamoto T., i in. Current Status of Targeted Therapy for Biliary Tract Cancer in the Era

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			of Precision Medicine. Cancers (Basel). 2024 Feb 22;16(5):879
<i>Persano 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Persano M., Puzzoni M., Ziranu P., i in. Molecular-driven treatment for biliary tract cancer: the promising turning point. Expert Rev Anticancer Ther. 2021 Nov;21(11):1253-1264
<i>Ruff 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Ruff S.M., Roychowdhury S., Pawlik T.M. The future of fibroblast growth factor receptor inhibitors and mechanisms of resistance for cholangiocarcinoma. Expert Opin Pharmacother. 2023 May;24(7):779-788.
<i>Shi 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji chorych rasy azjatyckiej.	Shi G.M., Huang X.Y., Wen T.F., i in. 50P Efficacy and safety of pemigatinib in Chinese patients with unresectable, advanced/ recurrent or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement that failed to prior systemic therapy. Annals of Oncology. 2021; 32 Supplement 5 (S377)
<i>Shi 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji chorych rasy azjatyckiej.	Shi G., Huang X., Wen T., i in. Pemigatinib in Chinese patients with advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma including FGFR2 fusion or rearrangement: Updated data from an open-label, single-arm, multicenter phase II study (CIBI375A201 study). Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, e16183-e16183
<i>Shi 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji chorych rasy azjatyckiej.	Shi G.M., Huang X.Y., Wen T.F., i in. Pemigatinib in previously treated Chinese patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma carrying FGFR2 fusions or rearrangements: A phase II study. Cancer Med. 2023 Feb;12(4):4137-4146
<i>Subbiah 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie I fazy (eskalacja dawki PEM).	Subbiah V., Iannotti N.O., Gutierrez M., i in. FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies. Ann Oncol. 2022 May;33(5):522-533
<i>Uson Junior 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Uson Junior P.L.S., Borad M.J. Precision approaches for cholangiocarcinoma: progress in clinical trials and beyond. Expert Opin Investig Drugs. 2022 Jan;31(1):125-131.
<i>Valle 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>FIGHT-202</i> , opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej, zawierający wyniki dla wcześniejszej daty odcięcia.	Valle J.W., Bibeau K., Cho Y., i in. Longitudinal evaluation of quality of life (QoL) in patients (Pts) with FGFR2-driven cholangiocarcinoma(CCA) treated with pemigatinib. Journal of Clinical Oncology, 2021;39:3 SUPPL
<i>Vogel 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>FIGHT-202</i> , opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej, zawierający wyniki dla tej samej daty odcięcia.	Vogel A., Sahai V., Hollebecque A., i in. FIGHT-202: A phase II study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). Annals of Oncology, 2019;30 Supplement 5 (v876)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Vogel 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>FIGHT-202</i> , opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej, zawierający wyniki dla tej samej daty odcięcia.	Vogel A., Sahai V., Hollebecque A., i in. Pemigatinib for previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. Gut, 2022;71 Supplement 3 (A44)
<i>Vogel 2022a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>FIGHT-202</i> , opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej, zawierający wyniki dla tej samej daty odcięcia.	Vogel A., Sahai V., Hollebecque A., i in. O-2 Pemigatinib for previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: Final results from FIGHT-202. Annals of Oncology, 2022;Volume 33, S379
<i>Wekking 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Wekking D., Pretta A., Martella S., i in. Fibroblast growth factor receptors as targets for anticancer therapy in cholangiocarcinomas and urothelial carcinomas. Heliyon. 2023 Aug 27;9(9):e19541
<i>Yang 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Yang F., Qiu Y., Yi B., i in. Targeted mutation-based therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatoma Res. 2023;9:48
<i>Zhang 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywna analiza danych z FDA. Publikacja zawiera opis i analizę zdarzeń raportowanych w bazie OpenVigil FDA. W publikacji nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki chorych w odniesieniu do mutacji <i>FGFR2</i> , linii leczenia, a także informacji dotyczących dawkowania PEM. Chorzy na CCA stosujący PEM w ramach analizy stanowili wyłącznie 82% wszystkich chorych, zatem nie można założyć że populacja analizowana w ramach tej publikacji jest zgodna z wnioskowaną.	Zhang Y., Ran L., Liang Y., i in. Safety analysis of pemigatinib leveraging the US Food and Drug administration adverse event reporting system. Front Pharmacol. 2023 Jul 24;14:1194545

