



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Pemazyre (pemigatynib)**

we wskazaniu:

„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)”

Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.3.2025

Data ukończenia: 23.09.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Incyte Biosciences Distribution B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Incyte Biosciences Distribution B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Incyte Biosciences Distribution B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
ASC	aktywna kontrola objawów (active symptom control)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CCA	rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma/biliary tract cancer)
iCCA	wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych
CDA-AMC (CADTH)	Canada's Drug Agency (wcześniej: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (disease control ratio)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
EASL-ILCA	European Association for the Study of the Liver – International Liver Cancer Association
EAP	program rozszerzonego dostępu (expanded access program)
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUCTR	European Union Clinical Trial Register
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FGF/FGFR	czynnik wzrostu fibroblastów/receptor czynnika wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor)
FGFR2	receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor 2)
FOLFOX	schemat chemioterapii 5-fluoracyl + oksaliplatyna + leukoworyna
G-Ba	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard względny (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)
IHE	Institute of Health Economics
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	niezależny komitet oceniający (independent review committee)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MAIC	skorygowane porównanie pośrednie (matching-adjusted indirect comparison)

MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie osiągnięto
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (next generation sequencing)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PEM	pemigatynib – wnioskowana technologia lekowa
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (real world evidence)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (szwedzka agencja świadczeń stomatologicznych i farmaceutycznych)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	17
4.1.1.2. Ocena badań	20
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności PEM w badaniu FIGHT-202	24
4.2.1.2. Wyniki skuteczności dla porównania MAIC: PEM vs FOLFOX	27
4.2.1.3. Wyniki skuteczności praktycznej PEM w badaniach RWE	29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2.1. Profil bezpieczeństwa PEM w badaniu FIGHT-202	30
4.2.2.2. Profil bezpieczeństwa PEM w badaniach RWE	30
5. Ocena analizy ekonomicznej	32
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	32
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	32
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	32
5.2.2. Wyniki analizy progowej	32
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	33
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	34
6. Ocena analizy wpływu na budżet	35
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	35
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	35
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	35

6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	35
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	36
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	36
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	37
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	37
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	38
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	39
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	42
10.	Źródła	43
11.	Załączniki.....	45
11.1.	Narzędzia do oceny jakości badań pierwotnych.....	45
11.1.1.	Ocena jakości badań wg skali NICE	45
11.1.2.	Ocena jakości badań wg Newcastle–Ottawa Scale (NOS)	47
11.2.	Opinie eksperckie	48

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.07.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.918.2025.14.DWI
PLR.4500.919.2025.13.DWI
PLR.4500.920.2025.16.DWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Pemazyre (pemigatynib), tabletki, 4,5 mg, 14 tabl., GTIN 07640159430742,
 - Pemazyre (pemigatynib), tabletki, 9 mg, 14 tabl., GTIN 07640159430759,
 - Pemazyre (pemigatynib), tabletki, 13,5 mg, 14 tabl., GTIN 07640159430766.
- Wnioskowane wskazanie:
 - „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)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

Wnioskodawca

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Pemazyre (pemigatynib), we wskazaniu leczenia 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).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Pemazyre (pemigatynib) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Wnioskodawca zaproponował [REDACTED].

Tabela 1. Cena produktu leczniczego Pemazyre (pemigatynib)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Z RSS	Nie dotyczy						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych (ang. cholangiocarcinoma/biliary tract cancer, CCA) to rzadka, lecz bardzo agresywna grupa nowotworów wywodzących się z nabłonka przewodów żółciowych (głównie gruczolakorak, ~95%). Wśród podtypów wyróżnia się: wewnątrzwątrobowy oraz zewnątrzwątrobowy CCA (w tym okołowłókowy i dystalny). Globalnie odpowiada za około 3% nowotworów przewodu pokarmowego, a zapadalność w populacji szacuje się na 0,3-6 przypadków na 100 000 osób rocznie. W Polsce liczba nowych zachorowań to ok. 1,5-2 przypadki na 100 000 osób rocznie (tj. ok. kilkaset chorych rocznie).

Przypadki raka z fuzją lub rearanżacją genu FGFR2 stanowią ok. 10-16% wszystkich wewnątrzwątrobowych raków dróg żółciowych. Ta podgrupa pacjentów zyskuje szczególne znaczenie kliniczne ze względu na dostępność nowych terapii celowanych. Choroba przebiega z niespecyficznymi objawami, przez co rozpoznanie często następuje w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, co ogranicza możliwość leczenia radykalnego. Pomimo postępu w diagnostyce i terapii, rokowanie pozostaje niekorzystne – czas przeżycia w tej populacji wynosi zwykle 6-12 miesięcy od rozpoznania zaawansowanego stadium.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną, refundowaną technologią do wnioskowanej jest chemioterapia schematem FOLFOX (5-fluorouracyl [5-FU], oksaliplatyna, leukoworyna), która zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecana jest w populacji ogólnej, u chorych u których nie stwierdzono obecności mutacji genetycznych.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano dwie opinie konsultant wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Joanny Streb. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspertki zgodnie wskazują, że wnioskowana technologia w wyniku refundacji byłaby stosowana u blisko 20-25 pacjentów rocznie.

Wśród aktualnych problemów związanych ze stosowaniem dostępnych opcji terapeutycznych wskazują przede wszystkim: brak leczenia celowanego/selektywnego, gorszą skuteczność schematu FOLFOX (niski odsetek odpowiedzi na leczenie), toksyczność leczenia wymagająca redukcji dawek i w konsekwencji dodatkowe obniżenie skuteczności leczenia, wymagania logistyczne (np. ciągła infuzja 5-FU).

Wśród rozwiązań systemowych w ww. zakresie ekspertki wskazują m.in. na wprowadzenie u pacjentów z fuzją FGFR2 skutecznego leczenia celowanego, możliwość diagnostyki molekularnej CCA w trybie ambulatoryjnym oraz wykonanie badań molekularnych i profilowania genetycznego już na etapie rozpoznania histopatologicznego u każdego pacjenta z CCA.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z brakiem bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii – pemigatynibu (PEM) – z komparatorem w postaci chemioterapii FOLFOX, przedstawiono dane pochodzące z jednoramiennego badania rejestracyjnego FIGHT-202 dla PEM, badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz nieopublikowanego porównania pośredniego metodą MAIC (ang. Matching Adjusted Indirect Comparison; MAIC 2020) przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

Badanie rejestracyjne FIGHT-202

W ramach badania rejestracyjnego II fazy FIGHT-202 (wysokiej jakości wg skali NICE) oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo PEM w populacji dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z fuzją/rearanżacją genu FGFR2, poddawanych uprzednio ≥ 1 linii terapii systemowej po której wystąpiła progresja. Analizowano trzy kohorty, natomiast tylko w jednej z nich uwzględniono wnioskowaną populację – kohortę A (N=108). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w kohorcie A, w ocenie niezależnego komitetu (IRC) a w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. wskaźniki przeżycia (przeżycie całkowite – OS i wolne od progresji – PFS), jak również długość trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) czy wskaźnik kontroli choroby (DCR). Wyniki przedstawiono z datą odcięcia: 8 lipca 2021, mediana obserwacji: 42,9 mies.

Zgodnie z wynikami ww. badania, w analizowanej kohorcie A, ORR osiągnęło 37% pacjentów leczonych PEM (n=40; 95%CI: 27,9; 46,9%), z czego ORR trwającą ≥ 12 mies. osiągnęło 30% chorych z ww. populacji. Całkowitą odpowiedź (CR) osiągnęło ok. 3% badanych. Liczba otrzymanych linii leczenia i rodzaj zidentyfikowanej mutacji lub rearanżacji FGFR2 nie miały istotnego wpływu na uzyskaną odpowiedź. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,7 mies., a mediana DOR – 9,1 mies. (95%CI: 6,0; 14,5). Kontrolę choroby (DCR) stwierdzono u 82,4% pacjentów (95%CI: 73,9; 89,1).

W zakresie wskaźników przeżycia, mediana PFS wyniosła 7 mies. (95%CI: 6,1; 10,5) przy 32% prawdopodobieństwie utrzymania tego stanu po roku obserwacji. Z kolei, mediana OS w analizowanej kohorcie A wyniosła 17,5 mies. (95%CI: 14,4; 22,9), natomiast 12-mies. OS wyniósł 67,6%.

Porównanie pośrednie MAIC

W związku z brakiem bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej PEM względem FOLFOX w populacji odpowiadającej wnioskowanej uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim MAIC 2020.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

Do analizy włączono także dane z trzech odnalezionych badań RWE (analiza łączona Parisi 2024, Ding 2025, Saverno 2025), w których punktami końcowymi były m.in. wskaźniki ORR, PFS oraz OS. Uzyskane wyniki wskazują na uzyskanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – w zależności od badania – ORR na poziomie 46-59% oraz DCR w wysokości do 89%. Odnotowano medianę PFS na poziomie ok. 7 miesięcy (poza badaniem Ding 2025, gdzie wyniosła pow. 12 miesięcy – mała próba badawcza), zbliżoną do wyników z badania rejestracyjnego. Dla większości analizowanych badań RWE okres obserwacji był zbyt krótki do osiągnięcia mediany OS. Wyższe wyniki w zakresie ww. punktów końcowych mogły wynikać m.in. z przyjętego w badaniach RWE sposobu raportowania danych oraz braku ich centralnej oceny.

Ograniczenia analizy

W związku z brakiem RCT porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z przyjętym komparatorem wnioskodawca uwzględnił niezakotwiczone porównanie pośrednie MAIC dla PEM vs FOLFOX, oparte na badaniach różniących się m.in. pod względem metodyki, jakości oraz kryteriów włączania pacjentów, co obniża wiarygodność porównania.

Na niepewność

porównania wpływa także agresywny charakter choroby i wynikająca z niego szybka utrata pacjentów z badań, co ogranicza wiarygodność dla dłuższych okresów obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym FIGHT-202 terapia PEM we wnioskowanym wskazaniu cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Zgony odnotowane w analizowanej kohorcie nie zostały uznane za związane z leczeniem PEM. Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z leczeniem wystąpiły u większości pacjentów (94%). Wśród najczęściej zgłaszanych AEs związanych z leczeniem odnotowano łysienie (ponad 56%), hiperfosfatemię (ok. 51%) i biegunkę, a w przypadku AEs ≥ 3 stopnia, zgłoszonych przez 37% pacjentów – hipofosfatemia (ok. 10%) oraz zapalenie jamy ustnej (ok. 8%).

Profil bezpieczeństwa wynikający z badań RWE był porównywalny pod względem odsetków występowania AEs ogółem oraz AEs o wyższym stopniu nasilenia, a do najczęściej zgłaszanych należała hiperfosfatemia.

Profile bezpieczeństwa scharakteryzowane w badaniu rejestracyjnym oraz badaniach RWE pokrywają się z zapisami ChPL Pemazyre, gdzie jako bardzo częste ($\geq 1/10$ przypadków) działania niepożądane ≥ 3 . stopnia leczenia PEM wymieniono hiponatremię, hiper- oraz hipofosfatemię, nieprawidłowe odczuwanie smaku, suchość oczu, nudności, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, biegunkę, zaparcie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, toksyczny wpływ na paznokcie, łysienie, suchość skóry, ból stawów, zmęczenie oraz podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi. Szczególną uwagę zwrócono na występowanie hiperfosfatemii i surowiczego odwarstwienia siatkówki (zdarzenie częste – od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków), zamieszczając zalecenia dot. modyfikacji leczenia w przypadku wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM w miejsce FOLFOX jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 430 tys. zł. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3, przy której koszt interwencji jest nie wyższy niż koszt komparatora, wynosi zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji [redacted]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2026 roku do końca grudnia 2027 roku. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). [redacted]

[redacted] Refundacja leku Pemazyre będzie wiązała się z wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości 7,75 mln w I roku i 14,65 mln w II roku refundacji.

Jako ograniczenie analizy analitycy wskazali brak propozycji RSS oraz brak wariantu analizy wrażliwości z alternatywnym przejęciem udziału rynku ([redacted])

[redacted] Dwie ekspertki kliniczne, od których Agencja uzyskała opinie wskazują, że po refundacji leku Pemazyre schemat FOLFOX, jako standard terapii będzie nadal stosowany przez 20% pacjentów).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni nie zgłosili żadnych uwag do proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych (CDA-AMC 2025, TLV 2024, Medicinradets 2022, SMC 2022, NICE 2021, HAS 2021, G-Ba 2021), z czego wszystkie były pozytywne lub pozytywne z warunkami. Wśród rekomendacji warunkowych wskazywano na konieczność obniżenia ceny zapewniającej efektywność kosztową wnioskowanej technologii lekowej (CDC-AMC 2025, SMC 2022, NICE 2021). Dodatkowo wytyczne duńskie i francuskie wskazują na ograniczenie wskazania dla pemigatynibu do populacji z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrztrętrowym CCA (iCCA). HAS 2021 zaleca też ograniczenie ww. populacji do osób nie kwalifikujących się do chemioterapii schematem FOLFOX. Należy dodać, że G-Ba 2021 stwierdziło, że dodatkowa korzyść leku Pemazyre jest niewymierna, ale mimo to pozytywnie rekomenduje refundację ww. leku.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Pemazyre (pemigatynib), tabletki, w zależności od dawki i opakowania: 4,5 mg, 14 tabl., GTIN 07640159430742, 9 mg, 14 tabl., GTIN 07640159430759, 13,5 mg, 14 tabl., GTIN 07640159430766.
Kod ATC	L01EN02 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej)
Droga podania	doustna (13,5 mg pemigatynibu 1x na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pemigatynib jest selektywnym inhibitorem kinazy FGFR 1, 2 i 3. Hamuje aktywność kinazy FGFR oraz szlaki sygnałowe prowadzące do proliferacji komórek nowotworowych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym / kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach programu lekowego „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)”: <u>Kryteria kwalifikacji dla 2. linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka dróg żółciowych – pemigatynibem:</u> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych; 2) dodatni status fuzji lub rearanżacji FGFR 2 potwierdzony przy użyciu zwalidowanego badania diagnostycznego; 3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych wg aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 9) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym); 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji <u>muszą być spełnione łącznie</u>. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni durwalumabem lub pemigatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Dopuszczenie do obrotu	procedura scentralizowana z 26.03.2021 r. (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 23.02.2023 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	monoterapia osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego
Status leku sierocego	TAK, decyzja z 24.08.2018 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Dopuszczony do obrotu warunkowo („conditional marketing authorisation”): • podmiot odpowiedzialny został zobligowany do złożenia wyników badania FIGHT-302 (fazy III) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pemigatynibu vs gemcytabina + cisplatyna w ramach chemioterapii w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z rearanżacją FGFR2 do grudnia 2026 r.; • okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs). Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.
Status refundacyjny	Aktualnie brak refundacji

Źródło: ChPL Pemazyre, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO); <https://www.asco.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN); <https://www.nccn.org/home>
- European Society of Medical Oncology (ESMO); <https://www.esmo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 19.08.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2021 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 (USA)	<u>Testowanie fuzji genu FGFR2 / innych aberracji szlaku FGFR:</u> • testy sekwencjonowania nowej generacji obejmujące gen FGFR2, w tym jego introny oraz testy FISH typu <i>break apart</i>; • testy z bezkomórkowego DNA – niektóre punkty przerwania fuzji mogą być wykrywalne, jednak z mniejszą wrażliwością w porównaniu do badań z oceną tkankę guza; • zalecane dla chorych na <u>nieoperacyjne lub przerzutowe</u> wewnątrzwartrobowe lub zewnątrzwartrobowe CCA. <u>Kolejne linie leczenia dla raka dróg żółciowych przy progresji choroby:</u> <u>Leczenie preferowane:</u> • FOLFOX (5-fluoracyl + oksaliplatyna + leukoworyna); <u>Pozostałe opcje leczenia:</u> • FOLFIRI (5-fluoracyl + irynotekan + leukoworyna); • liposomalny irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna (kategoria 2B) • regorafenib (kategoria 2B); • można rozważyć zastosowanie terapii wymienionych w ramach leczenia w I linii choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej, tj. durwolumab + gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1), pembrolizumab + gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1), gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1), kapecytabina + oksaliplatyna, gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą / kapecytabina / oksaliplatyna, monoterapia 5-fluorouracyl, kapecytabina, gemcytabina • terapia celowana – stosowana w uzasadnionych przypadkach (chorzy z potwierdzonymi mutacjami); • niwolumab (kategoria 2B) <u>Leczenie celowane w uzasadnionych przypadkach (chorzy z potwierdzonymi mutacjami)</u> <u>Kolejne linie leczenia dla raka dróg żółciowych przy progresji choroby*:</u> • rak dróg żółciowych z fuzjami lub rearanżacjami genu FGFR2: ◦ pemigatynib; ◦ futybatynib; ◦ erdafitinib. • nowotwory z fuzją genu <i>NTRK</i>: entrectinib / larotrectinib / repotrectinib; • nowotwory MSI-H/dMMR: pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne; brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego) / dostarlimab-gxly (kategoria 2B; brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego); • nowotwory TMB-H: niwolumab + ipilimumab (brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego) / pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne); • nowotwory z mutacją <i>BRAF</i> V600E: dabrafenib + trametinib; • rak dróg żółciowych z mutacjami <i>IDH1</i>: iwosidenib (kategoria 1); • nowotwory <i>HER2</i>-dodatnie: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+); trastuzumab + pertuzumab; tucatinib + trastuzumab (zatwierdzony lek biopodobny może być zamiennikiem trastuzumabu); • nowotwory z fuzją genu <i>RET</i>: selpercatinib / pralsetinib (kategoria 2B); • nowotwory z mutacją <i>KRAS</i> G12C: adagrasib. * Wybór leczenia zależy od czynników klinicznych, w tym od wcześniejszego schematu leczenia/środka leczniczego, wyników badań molekularnych somatycznych i stopnia dysfunkcji wątroby. <u>Siła rekomendacji:</u> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji
ESMO 2025 (Europa)	Diagnostyka molekularna: - Profilowanie molekularne należy przeprowadzić przy rozpoczynaniu leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, zaawansowaną lub przerzutową, szczególnie w przypadku wysokiego ryzyka progresji lub nawrotu [I, A]. Terapia ogólnoustrojowa – leczenie w drugiej i kolejnych liniach FOLFOX – stanowi standard leczenia u chorych po niepowodzeniu terapii cisplatyną + gemcytabiną [I, A] wynik ESMO-MCBS v1.1: 1 – wskazanie raka dróg żółciowych nieokreślone formalnie]; 5-fluorouracyl ± irynotekan – leczenie alternatywne [II, C]; Terapia celowana – leczenie w drugiej i kolejnych liniach - Futibatinib (ocena ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale [ESMO-MCBS] v1.1: 3) oraz pemigatynib (ESMO-MCBS: 2) są zalecane u pacjentów z fuzjami lub rearanżacjami FGFR2, którzy przeszli progresję choroby po ≥1 wcześniejszych liniach leczenia systemowego [III, A; ESCAT: I-B]. - Trastuzumab derukstekan należy rozważyć u pacjentów z nadekspresją HER2 i/lub amplifikacją HER2, którzy przeszli progresję choroby lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A; ESMO-MCBS: 3; ESCAT: I-C; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA]. - Zanidatamab jest zalecany u pacjentów z wcześniej leczonym HER2-dodatnim nowotworem dróg żółciowych [III, A; ESMO-MCBS: 3; ESCAT: I-C; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA]. - Entrectynib (ESMO-MCBS: 3), larotrectynib (ESMO-MCBS: 3) oraz repotrectynib (niezatwierdzone przez EMA ani FDA) są zalecane u pacjentów z fuzjami NTRK, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A; ESCAT: I-C]. - Selperkatynib należy rozważyć u pacjentów z fuzjami RET, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A; ESMO-MCBS: 3; ESCAT: I-C]. Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm leczenia raka dróg żółciowych zawarty w dokumencie ESMO 2025. Rys. Algorytm leczenia chorych na raka dróg żółciowych Kolor fioletowy oznacza tytuł algorytmu, pomarańczowy – zabieg chirurgiczny, niebieski – ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa lub ich połączenie, turkusowy/zielony – nieogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe lub połączenie różnych metod leczenia, biały – inne aspekty postępowania i elementy niezwiązane bezpośrednio z leczeniem. Linie przerywane to leczenie opcjonalne. 5-FU, 5-fluorouracyl; BTC/CCA, rak dróg żółciowych; ChT, chemioterapia; dMMR, uszkodzenia systemu naprawy niesparowanych zasad; EMA, Europejska Agencja Leków; ESCAT, skala ESMO określająca kliniczną przydatność celów molekularnych; FDA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; FOLFOX, schemat: 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna; HER2, receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; ICCA, wewnątrztrawotwory rak dróg żółciowych; MCBS, skala ESMO określająca wielkość korzyści klinicznej; MDT, wielodyscyplinarny zespół; MSI-H, wysoka niestabilność mikrosatelitarna; PARP, polimeraza

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	poli(ADP-rybozy); PD-1, receptor programowanej śmierci komórki 1; RFA, ablacja prądem o częstotliwości radiowej; SBRT, stereotaktyczna radioterapia ciała <u>Poziom dowodu:</u> I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność III – badania prospektywne kohortowe IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control) V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów <u>Siła rekomendacji:</u> A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane <u>ESMO-MCBS:</u> Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Im niższy wynik tym niższa korzyść. MCBS 5–4 → wysoki priorytet (duża/bardzo duża korzyść kliniczna); MCBS 3 → średni priorytet (umiarkowana korzyść kliniczna); MCBS 2–1 → niski priorytet (mała/minimalna korzyść kliniczna). <u>ESCAT</u> – odnosi się tylko do zmian genomowych: I-A – dopasowanie zmiany do leku wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z randomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie zmiany do leku w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną poprawą punktu końcowego dotyczącego przeżycia I-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z prospektywnych, nierandomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną korzyścią, zgodnie z definicją ESMO-MCBS v1.1; I-C – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem leczenia, a dowody pochodzą z badań klinicznych dotyczących różnych typów nowotworów lub badań klinicznych koszyka wykazują korzyści kliniczne związane z dopasowaniem leku do zmiany, przy czym podobne korzyści obserwowano w różnych typach nowotworów II-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z aktywnością przeciwnowotworową, a dowody z prospektywnych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje zwiększoną reakcją w przypadku leczenia dopasowanym lekiem, jednak obecnie nie ma dostępnych danych na temat punktów końcowych dotyczących przeżycia III-A, podejrzewa się, że dopasowanie leku do zmiany poprawia wyniki u chorych ze specyficzną zmianą, ale w innym typie nowotworu, przy ograniczonych lub brakujących dowodach klinicznych dostępnych dla określonego typu nowotworu lub szeroko w różnych typach nowotworu
EASL-ILCA 2023 (Europa)	<u>Diagnostyka molekularna</u> - U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby zalecane jest wykonanie szczegółowych badań molekularnych w momencie rozpoznania [poziom dowodu – 5, słaba rekomendacja, konsensus] <u>Terapia ogólnoustrojowa w 2. i kolejnych liniach leczenia</u> - FOLFOX – zalecane dla chorych na iCCA w dobrym stanie sprawności z progresją choroby podczas terapii pierwszego rzutu [poziom dowodu – 2, silne zalecenie, konsensus]; <u>Terapia celowana w 2. i kolejnych liniach leczenia</u> - inhibitory FGFR – zalecane dla chorych na iCCA z fuzjami genu FGFR2 lub innymi rearanżacjami po progresji w leczeniu standardową chemioterapią pierwszego rzutu [poziom dowodu – 2, silna rekomendacja, silny konsensus]; - leki blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego – można rozważyć dla chorych na iCCA z dMMR / MSI-H z progresją podczas leczenia pierwszego rzutu [poziom dowodu – 4, silne zalecenie, silny konsensus]; - ivosidenib – zalecany dla chorych na iCCA z mutacjami IDH1 w dobrym stanie ogólnym z progresją podczas leczenia pierwszego rzutu [poziom dowodu – 2, silne zalecenie, konsensus]; - leki blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego – zalecane dla chorych na iCCA z dMMR / MSI-H w dobrym stanie sprawności z progresją choroby podczas terapii pierwszego rzutu, którzy nie otrzymywali durwulumabu w pierwszym rzucie [poziom dowodu – 2, silne zalecenie, konsensus]. <u>Poziom dowodu:</u> 1 – przeglądy systematyczne (z homogenicznością) randomizowanych badań klinicznych (RCT); dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią pewności oszacowania korzyści i ryzyka 2 – RCT lub badania obserwacyjne o znaczących efektach lub przeglądy systematyczne badań niższej jakości; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią pewności oszacowania korzyści i ryzyka 3 – przeglądy systematyczne badań niższej jakości (tj. nierandomizowanych, retrospektywnych); dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność szacunków korzyści i ryzyka

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	4 – badania serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control) lub badania z historyczną grupą kontrolną (przegląd systematyczny uznaje się zazwyczaj za lepszy niż pojedyncze badanie); dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność szacunków korzyści i ryzyka 5 – opinia eksperta (rozumowanie oparte na mechanizmach); każde oszacowanie efektu jest niepewne <u>Poziom rekomendacji:</u> Oparty na dowodach, spójności badań, stosunku korzyści do ryzyka, preferencjach chorych, zobowiązaniach etycznych i wykonalności (słownictwo dla rekomendacji silnej – powinno się, zaleca się; dla rekomendacji słabej lub otwartej – można, sugeruje się)
AHS 2023 (USA)	<u>Leczenie ogólnoustrojowe (choroba nieoperacyjna lub z przerzutami):</u> • opieka paliatywna w celu utrzymania i poprawy jakości życia; • durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przez 8 cykli, a następnie monoterapia durwalumabem – preferowana opcja leczenia [I, A]; • gemcytabina + cisplatyna – alternatywna opcja terapeutyczna [II]; • FOLFOX [I, A] lub pojedyncza fluoropirymidyna [II, A] zalecane jako leczenie 2 linii po niepowodzeniu terapii gemcytabiną + cisplatyną; • pemigatynib – zalecany jako leczenie 2 linii u chorych z fuzją lub inną rearanzacją FGFR2 [III]. <u>Poziom dowodu:</u> I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność III – badania prospektywne kohortowe IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control) V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów <u>Siła rekomendacji:</u> A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nierekomendowane E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Chemioterapia FOLFOX: • 5-fluorouracyl, • oksaliplatyna, • leukoworyna	TAK	Na podstawie informacji zawartych w wytycznych klinicznych oraz na podstawie analizy finansowania opcji terapeutycznych w Polsce, stwierdzić można, że aktualnie w Polsce u chorych z populacji docelowej nie ma dostępu do odpowiedniego leczenia. Jednakże obecnie w Polsce chorzy po niepowodzeniu 1. linii leczenia ogólnoustrojowego mają możliwość otrzymywać jedynie chemioterapię, która, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecana jest w populacji ogólnej, u chorych u których nie stwierdzono obecności mutacji genetycznych. 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. Wybór ten został poparty również przez ankietowanych ekspertów klinicznych.	Wybór wydaje się być prawidłowy zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym. Jednak trzeba mieć na uwadze, że konsultant wojewódzkie w dz. onkologii klinicznej poproszone przez Agencję o opinię wskazywały także na zastosowanie terapii 5FU + irynotekan lub schematu FOLFIRI (5-FU + irynotekan + leukoworyna) lub BSC u części pacjentów z CCA. Schematy te jednak nie należą do leczenia preferowanego, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA) z fuzją/rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego	- niezgodna z kryteriami włączenia (np. populacja pediatryczna) - do analizy nie włączano badań, w których >50% populacji stanowili chorzy pochodzenia azjatyckiego¹	-
Interwencja	pemigatynib (dawkowanie zgodne z ChPL)	inna niż wymieniona	-
Komparatory	- FOLFOX (oksaliplatyna, 5 fluorouracyl, leukoworyna). Dawkowanie leków zgodne z praktyką kliniczną (dobierane indywidualnie do chorego), np. FOLFOX-6 - brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	niezgodny z założonymi	
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna: - 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 dot. farmakokinetyki i farmakodynamiki	-
Typ badań	- 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) - 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 jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji³),	przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	-

¹ największe ryzyko zgonu z powodu CCA w porównaniu do innych grup etnicznych (Yao 2016)

² aktywną kontrolę objawów (ang. active symptom control, ASC) zdefiniowano jako wczesne rozpoznanie i leczenie powikłań w obrębie dróg żółciowych oraz postępowanie wobec objawów nowotworu, mogła obejmować (nie ograniczając się do wymienionych interwencji), w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta: drenaż dróg żółciowych, podanie antybiotyków, leków steroidowych, leków przeciwwymiotnych, leczenie bólu, inną terapię paliatywną umożliwiającą kontrolę objawów, paliatywną radioterapię oraz przetaczanie produktów krwiopochodnych.

³ do analizy nie włączano badań jednoramiennych dla komparatora

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie		
Inne kryteria	• publikacje pełnotekstowe	• niezgodne z założonymi	-
	• publikacje w językach: polskim i angielskim	• publikacje w językach innych niż polski lub angielski	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego, FGFR2, gen receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2

4.1.1.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla pemigatynibu (PEM), do analizy klinicznej włączono przede wszystkim:

- badanie rejestracyjne, tj. otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe **badanie jednoramienne II fazy FIGHT-202** (Abou-Alfa 2020, Vogel 2024) dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania PEM u dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z lub bez mutacji FGF/FGFR, leczonych wcześniej ≥ 1 linią systemowej terapii przeciwnowotworowej, po której wystąpiła udokumentowana progresja (N=147, w tym kohorta A, tj. chorzy z potwierdzonymi fuzjami/rearanżacjami genu *FGFR2*, n=108 – kohorta zgodna z przedmiotem wniosku);
- 4 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE):
 - **Lindley 2024**, tj. wieloośrodkowe RWE, przeprowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP), dot. bezpieczeństwa stosowania PEM u dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją *FGFR2*, będących po ≥ 1 linii leczenia systemowego, po której stwierdzono progresję (N=89),
 - **Parisi 2024**, tj. analizę łączoną 2 retrospektywnych, jednoramiennych, wieloośrodkowych europejskich badań kohortowych PEMI-REAL i PEMI-BIL dot. skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa PEM stosowanego u dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z udokumentowaną fuzją i/lub rearanżacją *FGFR2*, leczonych wcześniej ≥ 1 linią terapii systemowej (N=72);
 - **Ding 2025**, tj. wieloośrodkowe, retrospektywne RWE dot. skuteczności PEM stosowanego w ramach kanadyjskiego programu wsparcia pacjentów u dorosłych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA ze stwierdzoną fuzją lub rearanżacją *FGFR2* (N=18);
 - **Saverno 2025**, tj. wieloośrodkowe, retrospektywne RWE dot. skuteczności stosowania PEM u dorosłych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA dla których dysponowano danymi pochodzącymi z min. 4-miesięcznej obserwacji (N=120),
- 4 przeglądy systematyczne:
 - **CADTH 2022**, tj. dokument kanadyjskiej agencji HTA zawierający analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PEM stosowanego w terapii CCA,
 - **Gnagni 2024** stanowiący przegląd wyników badań przedklinicznych i klinicznych dot. aktywności i skuteczności PEM stosowanego w terapii nowotworów, w tym CCA;
 - **Akkus 2025**, tj. przegląd systematyczny z metaanalizą dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEM u pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z fuzjami/rearanżacjami *FGFR*;
 - **Rasool 2025**, tj. przegląd systematyczny badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEM u dorosłych z CCA, u których stwierdzono progresję choroby po ≥ 1 linii terapii systemowej.
- w związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie wnioskowanej technologii z aktualnie refundowanym komparatorem, tj. schematem FOLFOX/mFOLFOX (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna) do analizy włączono:
 - dostarczony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny **MAIC 2020** z porównaniem pośrednim PEM względem mFOLFOX + ASC.



Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*pemigatinib*, *Pemazyre*) i wnioskowanego wskazania (m.in. *cholangiocarcinoma*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 1 września 2025 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
FIGHT-202 <i>(NCT02924376; Abou-Alfa 2020, Vogel 2024)</i> Źródło finansowania: Incyte Corporation	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne, wielokohortowe, otwarte badanie kliniczne II fazy Liczba ośrodków: 146 (USA, Europa, Azja, Izrael) Randomizacja: nie Zasłepienie: brak, badanie otwarte; <u>ORR w kohorcie A oceniana przez IRC</u> Typ hipotezy: nd Liczba ramion: jedno Okres obserwacji: od 17 stycznia 2017 - Abou-Alfa 2020 – data odcięcia: 22 marca 2019; mediana (IQR) okresu obserwacji - ogółem: 17,8 mies. (11,6; 21,3) - w kohorcie A: 15,4 mies. (9,3; 19,0) - Vogel 2024 – data odcięcia: 8 lipca 2021; mediana (zakres) okresu obserwacji: - ogółem: 45,4 mies. (19,9; 53,7) - w kohorcie A: 42,9 mies. (19,9; 52,2)	Grupa badana (kohorta A) ^a: pacjenci z fuzjami lub rearanżacjami genu FGFR2 (n = 108) Interwencja: pemigatynib (PEM) doustnie w dawce początkowej 13,5 mg raz dziennie, stosowany w 21-dniowych cyklach (2 tyg. leczenia, 1 tydzień przerwy) Mediana ekspozycji na pemigatynib: - Abou-Alfa 2020 - w kohorcie A: 7,2 mies. (IQR: 3,9; 10,9) - Vogel 2024 - ogółem: 5,9 mies. (zakres: 0,2; 51,1) - w kohorcie A: 7,2 mies. (zakres: 0,2; 51,1)	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z udokumentowaną progresją choroby po min. jednej wcześniejszej systemowej terapii nowotworowej (nieobejmującej leczenia selektywnymi inhibitorami FGFR); - choroba mierzalna radiologicznie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - ECOG ≤ 2; - oczekiwana długość życia min. 12 tyg.; - uprzednio leczone i klinicznie stabilne przerzuty do mózgu lub OUN, nieleczone kortykosteroidami przez min. 4 tygodnie; - czynność nerek i wątroby umożliwiające leczenie; - stężenie fosforanów w surowicy $\leq$ GGN; stężenie wapnia w surowicy mieszczące się w zakresie normy przyjętej w danym ośrodku. Kryteria wykluczenia, m.in.: - klinicznie istotne zaburzenia rogówki lub siatkówki potwierdzone badaniem okulistycznym; - ektopowa mineralizacja lub zwapnienie obecnie lub w wywiadzie^b; - zakażenie HIV; aktywne zakażenie HBV lub HCV; - nieprawidłowy zapis EKG lub niekontrolowana choroba serca.	Pierwszorzędowy: - ORR w kohorcie A, w ocenie IRC Pozostałe (wybrane): - OS, - PFS, - DOR, - DCR, - bezpieczeństwo (TEAEs).

DCR, wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate); DOR, czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response); FGF/FGFR, gen czynnika wzrostu fibroblastów/receptora czynnika wzrostu fibroblastów; FGFR2, gen receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2; GGN, górna granica normy; nd nie dotyczy; IRC, niezależny komitet oceniający; IQR, rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range); ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response ratio); OS, przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS, przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival);

a) Przedmiotem analizy była kohorta A, natomiast w badaniu analizowano również dwie inne kohorty jak kohorta B: pacjenci z innymi zmianami genetycznymi w genach FGF/FGFR (n = 20) oraz kohorta C: chorzy bez zmian genetycznych w genach FGF/FGFR (n = 17) oraz 2 chorych z nieokreślonym statusem FGF/FGFR, nie będące przedmiotem ww. analizy.

b) w tym tkanki miękkiej, nerek, jelita, mięśnia sercowego lub płuca; z wyłączeniem zwapnionych węzłów chłonnych i bezobjawowego zwapnienia tętnic lub chrząstki/ścięgna

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 14.10.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 14.10.2.-14.10.6. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa pemigatynibu (PEM) w leczeniu dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją albo rearanżacją genu FGFR2, u których wystąpiła progresja po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia systemowego wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase i The Cochrane Library z ostateczną datą odcięcia 12 sierpnia 2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych oraz dodatkowe bazy danych i publikacje urzędów nadzorujących i monitorujących bezpieczeństwo produktów leczniczych (EMA, ADRReports, WHO, FDA, ClinicalTrials.gov, EUCTR, URPL), dla tego samego okresu czasu.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów, a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości badania rejestracyjnego FIGHT-202 w skali Institute of Health Economics⁶ (IHE), uznając je za badanie wysokiej jakości (17,5/19 punktów). Jeden punkt odjęto za brak zaślepienia osób z komitetu radiologicznego, oceniającego punkty końcowe badania, a pół punktu – za niepełny opis dodatkowo stosowanych interwencji, tj. leczenia wspomagającego. Należy zwrócić uwagę, że w związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (DCR, DOR, OS, PFS, profil bezpieczeństwa) wnioskodawca pominął pytanie dot. oceny punktów końcowych przed zastosowaniem leczenia, obniżając tym samym skalę oceny z 20 do 19 punktów. Podobnie pozostałe badania pierwotne włączone do analizy, tj. RWE Lindley 2024, Ding 2025, Saverno 2025 i łączona analiza dwóch retrospektywnych badań kohortowych Parisi 2024, zostały ocenione wg skali IHE jako badania umiarkowanej jakości (uzyskując po 13,5-14 na 17 punktów⁷).

Badania wtórne, tj. uwzględnione przez wnioskodawcę przeglądy systematyczne, zostały ocenione przy pomocy narzędzia AMSTAR 2, gdzie większość z nich została uznana jako przeglądy niskiej/bardzo niskiej jakości, jedynie przegląd agencji HTA CADTH otrzymał wysoką ocenę.

Szczegółową ocenę jakości ww. badań uwzględniono w AKL wnioskodawcy, w rozdz. 14.10 oraz 14.11.3. Ocenę jakości przeglądów systematycznych zamieszczono w rozdziale 14.9. ww. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

„Badania 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.
- 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 skierowane na fuzje lub inne rearanżacje występujące w genie FGFR2, które występują najczęściej w przypadku iCCA.

⁶ Narzędzie oceny jakości serii przypadków (Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies) zostało opracowane w 2016 roku przez Institute of Health Economics, kanadyjską organizację świadczącą usługi analityczne z zakresu HTA i ekonomiki zdrowia publicznego. Kwestionariusz obejmuje 20 kryteriów, oceniający może dokonać oceny mniejszej ich liczby w zależności od metodyki badania. Autorzy narzędzia nie zaproponowali skali lub punktacji, zalecając jego użytkownikom ustalenie punktu odcięcia pozwalającego oddzielić badania wysokiej i niskiej jakości lub określenie najistotniejszych dla analizowanego badania kryteriów opisanych w kwestionariuszu i oparcie o nie jego oceny.

⁷ W związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (ORR, DOR, PFS, OS oraz profil bezpieczeństwa) niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przed zastosowaniem leczenia. Na potrzeby AKL wnioskodawca odstąpił od oceny pytania dot. wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniu badanego leku, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 17 pkt.

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;

•

Komentarz analityków Agencji

Jednoramienne badanie rejestracyjne FIGHT-202 oraz badania obserwacyjne (RWE Lindley 2024, Ding 2025, Saverno 2025 i łączona analiza badań retrospektywnych Parisi 2024) zostały ocenione w skali IHE, zaprojektowanej do oceny serii przypadków (IHE 2016). Podejście to wydaje się nie być zgodne z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT. Zgodnie z ich treścią, preferowanym narzędziem do oceny jakości badań jednoramiennych, w tym rejestracyjnego badania FIGHT-202 oraz ww. RWE Lindley 2024, Ding 2025 i Saverno 2025 jest skala NICE⁸ a dla retrospektywnej analizy łączonej Parisi 2024 adekwatna wydaje się skala Newcastle-Ottawa Scale⁹ (NOS). Analitycy AOTMiT przeprowadzili szczegółową ocenę uwzględnionych w analizie badań zgodnie z ww. rekomendowanymi narzędziami – patrz rozdział 11.1

Zgodnie z powyższym, badanie FIGHT-202 oceniono jako wysokiej jakości metodologicznej (7/8 pkt), odejmując jeden punkt za brak informacji o włączaniu pacjentów w sposób konsekwentny. Należy też zaznaczyć, że badanie to miało charakter otwarty, co również mogło wpłynąć na jego wiarygodność. Natomiast pierwszorzędowy punkt końcowy jakim jest ORR został oceniony przez niezależną/zaślepioną komisję oceniającą (IRC), w związku z czym zostaje zmniejszone ryzyko ewentualnego błędu stroniczości i publikacji wyników.

Badanie RWE Lindley 2024 uznano również za badanie wysokiej jakości (6/8 pkt), nie przyznając dwóch punktów z uwagi na brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów oraz brak przedstawienia analiz dla wszystkich badanych podgrup. RWE Ding 2025 i Saverno 2025 oceniono jako badania umiarkowanej jakości (obu przyznano po 5/8 pkt), odejmując trzy punkty z powodu retrospektywnego charakteru badania, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz braku analizy w warstwach. Z kolei, analizę łączoną badań retrospektywnych Parisi 2024 oceniono według skali NOS jako badanie umiarkowanie wysokiej jakości (6/9 możliwych do zdobycia punktów), pomimo retrospektywnego charakteru, braku analizy wieloczynnikowej i grupy kontrolnej/nieeksponowanej.

Przedstawione w AKL wnioskodawcy, przeglądy systematyczne ocenione w dużej mierze jako niskiej jakości wg AMSTAR 2, uwzględniają zawarte już przez wnioskodawcę badania pierwotne, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo terapii celowanej PEM u chorych z wcześniej leczonym zaawansowanym CCA z obecnością fuzji lub rearanżacji FGFR. W związku z powyższym odstąpiono poniżej od szczegółowego opisu ich wyników, a dokładne dane znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 14.8.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „Wszystkie dostępne dotychczas badania dla pemigatynibu stosowanego w populacji docelowej to badania jednoramienne, dlatego też nie było możliwości przeprowadzenia porównania PEM

⁸ Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań, punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania.

⁹ Skala NOS służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dot. doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi) oraz 1 pytanie dot. czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dot. oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce).

ze wskazanym komparatorem poprzez wspólną referencję. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi HTA, przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem analizy MAIC.

-

Komentarz analityków Agencji

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktualnie refundowanym komparatorem. Wnioskodawca przedstawił niezakotwiczone porównanie pośrednie wykonane metodą MAIC dla PEM względem mFOLFOX + ASC. Należy mieć jednak na uwadze, że tego typu porównania zawsze wiążą się z niższą wiarygodnością uzyskanych wyników, co wynika z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych grup klinicznych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności PEM w badaniu FIGHT-202

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o otwarte, jednoramienne badanie rejestracyjne FIGHT-202 (NCT02924376, Abou-Alfa 2020, Vogel 2024). Należy zaznaczyć, że **populację wnioskowaną obejmuje tylko jedna z trzech kohort biorących udział w badaniu (kohorta A – pacjenci z fuzjami lub rearanżacjami w genie FGFR2), w związku z czym w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla tej grupy pacjentów**. Celem badania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pemigatynibu (PEM) u dorosłych chorych na zaawansowanego, przerzutowego lub nieresekcyjnego CCA, po ≥ 1 linii leczenia systemowego, z udokumentowaną mutacją FGF/FGFR. Dane zostały wyekstrahowane z publikacji Vogel 2024, prezentującej ostateczne wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji (data odcięcia: 8 lipca 2021, mediana czasu obserwacji dla kohorty A – 42,9 mies.). Do badania włączono ogółem 147 pacjentów, w tym 108 do kohorty A, którzy rozpoczęli terapię PEM doustnie (podawanym samodzielnie, raz na dobę) w dawce początkowej 13,5 mg. Lek stosowano w 21-dniowych cyklach (14 dni przyjmowania leku, 7 dni przerwy) do momentu wystąpienia udokumentowanej radiologicznie progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub decyzji lekarza prowadzącego. W razie wystąpienia toksyczności, dozwolona była maks. 2-tyg. przerwa w leczeniu, do ustąpienia objawów. W przypadku wystąpienia hiperfosfatemii można było wdrożyć postępowanie wspomagające w postaci diety niskofosforanowej, środków wiążących fosforany oraz czynników fosfaturycznych; możliwe było również przerwanie podawania leku do 2 tyg. z ponownym włączeniem zmniejszonej dawki PEM.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była **obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w kohorcie A, oceniana przez niezależny komitet (IRC)**¹⁰. Jako kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano m.in. czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, długość trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), wskaźnik kontroli choroby (DCR¹¹), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz profil bezpieczeństwa.

Skuteczność stosowania PEM oceniano w populacji wszystkich pacjentów z potwierdzoną centralnie mutacją FGF/FGFR, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę PEM, tj. wyłącznie w kohorcie A. Populację, w której oceniano bezpieczeństwo terapii wnioskowaną technologią stanowili wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę PEM, w analizie uwzględniono jednak dane tylko dla ww. kohorty, obejmującej wnioskowaną populację.

Charakterystyka populacji

Mediana wieku badanych w kohorcie A wynosiła 55 lat a większość z nich stanowiły kobiety (ok. 61%). Dominowali pacjenci pochodzenia kaukaskiego (>70%). U większości z nich zdiagnozowano wewnątrzwartrobowego CCA (iCCA; ponad 99% badanych). Najczęstszymi miejscami zlokalizowanych przerzutów w momencie włączenia do badania były: wątroba – u ok. 94% pacjentów, węzły chłonne – u ok. 54% i płuco – u ok. 55%. Populację badaną stanowili głównie pacjenci w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1; >95%), jedynie ok. 5% badanych było w gorszym stopniu sprawności ECOG 2. Wśród pacjentów z kohorty A u ok. 86% stwierdzono fuzję FGFR2, u ok. 14% - rearanżację tego genu. Mediana okresu ekspozycji na PEM w analizowanej kohorcie A wyniosła 7,2 mies. (zakres: 0,2-51,1).

Z badania w analizowanej kohorcie A utracono ok. 98% (n=106) obserwacji, w tym 71% z powodu progresji choroby. Dokładny opis przyczyn utraty pacjentów i ich liczebności opisano w rozdziale 14.10.1 AKL wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, pierwszorzędowy punkt końcowy) i inne wskaźniki odpowiedzi

ORR w kohorcie A, w ocenie IRC

Zgodnie z wynikami badania FIGHT-202, w analizowanej kohorcie A, **ORR osiągnęło 37% pacjentów leczonych PEM** (n = 40; 95%CI: 27,9; 46,9%; mediana obserwacji: 42,9 mies.), z czego ORR trwającą ≥ 12 mies.

¹⁰ ORR definiowano jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) według RECIST 1.1., mierzoną za pomocą badań obrazowych (tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego) wykonywanych we wszystkich kohortach co 6 tyg. do 12 tyg. trwania badania, a następnie co 9 tyg.

¹¹ DCR definiowany jako suma odsetków chorych z osiągniętym CR, PR oraz stabilizacją choroby – SD.

osiągnęło 30% chorych z ww. populacji. Natomiast całkowitą odpowiedź (CR) osiągnęło 3% badanych. Wyniki w zakresie analizowanych podgrup z fuzjami lub rearanżacjami FGFR2 były zbliżone do ww. ORR. Ogółem, wyniki dla kohorty A były zbliżone w analizowanych podgrupach klinicznych i demograficznych, przy czym odsetek pacjentów z ORR był wyższy wśród pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 vs ECOG 1 i 2 (50 vs 27,4%). Natomiast liczba przebytych uprzednio terapii nie wpłynęła na różnice w zakresie ORR (36,9% dla 1 linii, 36,7% dla 2 linii i 38,5% dla 3 i więcej linii leczenia).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i wskaźnik kontroli choroby (DCR)

Mediana **DOR w kohorcie A wyniosła 9,1 mies.** (95%CI: 6,0; 14,5) a prawdopodobieństwo utrzymania tej odpowiedzi przez 12 miesięcy wyniosło 41,2%. Z kolei, mediana czasu do uzyskania ww. odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,7 mies.

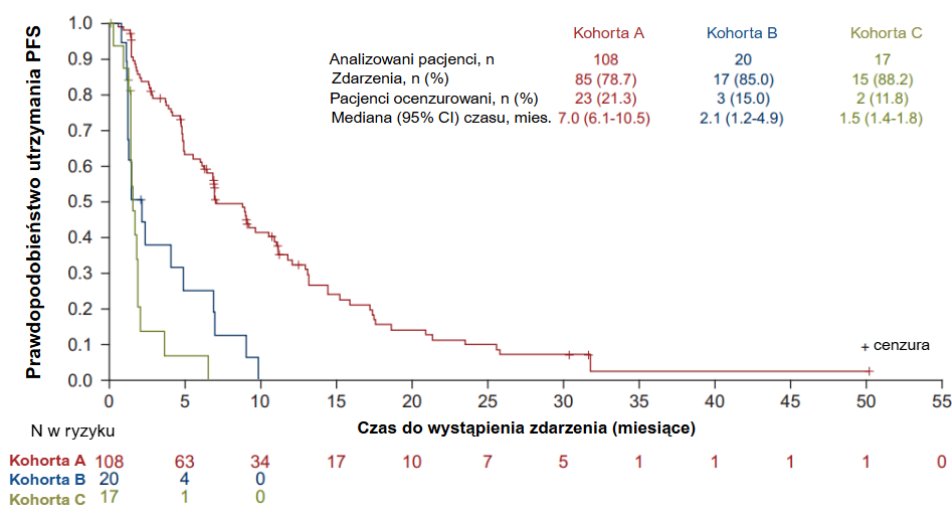
Wskaźnik DCR dla kohorty A wyniósł 82,4% (95%CI: 73,9; 89,1), tj. **kontrolę choroby jako wystąpienie odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub stabilizacji choroby uzyskano u ponad 82% badanych.** W czasie 42,9 mies. okresu obserwacji, spośród wszystkich chorych, progresję choroby jako najlepszą odpowiedź na leczenie, stwierdzono jedynie u ok. 15% chorych.

Pozostałe kluczowe punkty końcowe

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie IRC

Mediana PFS w kohorcie A wg oceny IRC, wyniosła 7 mies. (95%CI: 6,1; 10,5), a prawdopodobieństwo utrzymania PFS przez 12 mies. obserwacji oszacowano na ponad 32%. Przeprowadzona dodatkowo analiza w podgrupach wykazała, że wartość PFS była zbliżona, niezależnie od wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów. Podobne wyniki osiągnęli także pacjenci leczeni dotychczas jedną, dwoma lub trzema liniami terapii systemowej (odpowiednio 7 mies., 8,9 mies. i 6,8 mies.). Z kolei, w niewielkiej grupie chorych bez obecnych przerzutów (n=16) zaobserwowano znacznie wyższą medianę PFS wynoszącą 17,5 mies.

Szczegółowe wyniki w zakresie opisywanego punktu końcowego znajdują na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Analiza PFS wg IRC– krzywa Kaplana-Meiera, w badaniu rejestracyjnym FIGHT-202

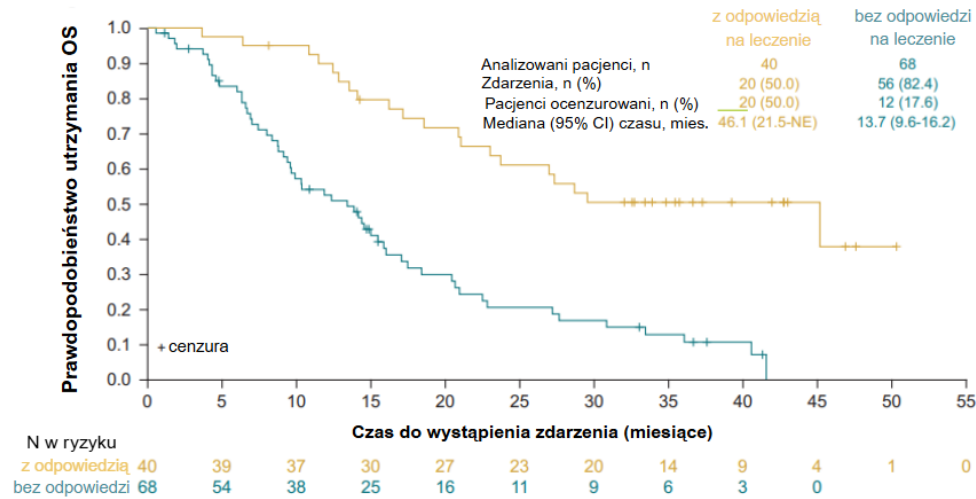
Opracowanie na podstawie: Vogel 2024. Data odcięcia danych: 8.07.2021 (mediana obserwacji: 45,4 mies.)

CI, przedział ufności; IRC, niezależny komitet oceniający; PFS, przeżycie wolne od progresji

Przeżycie całkowite (OS) w ocenie IRC

Mediana OS w kohorcie A wyniosła 17,5 mies. (95%CI: 14,4; 22,9), natomiast 12-mies. OS wyniósł 67,6%. Analiza w podgrupach wykazała zbliżone wyniki OS w większości analizowanych zmiennych demograficznych i klinicznych, natomiast warto zauważyć, że w przypadku pacjentów z gorszą sprawnością ECOG 1-2 oraz w populacji azjatyckiej mediana OS była niższa od wyników dla całej kohorty A (odpowiednio 14,7 i 14,1 mies.).

Szczegółowe wyniki w zakresie OS dla analizowanej kohorty A przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Analiza OS wg IRC w kohorcie A w zależności od odpowiedzi na leczenie – krzywa Kaplana-Meiera, w badaniu rejestracyjnym FIGHT-202

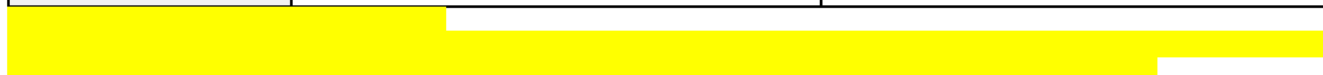
Opracowanie na podstawie: Vogel 2024. Data odcięcia danych: 8.07.2021 (mediana obserwacji: 42,9 mies.)
IRC, niezależny komitet oceniający; CI, przedział ufności; NE, nie oznaczalne; OS, przeżycie całkowite

4.2.1.2. Wyniki skuteczności dla porównania MAIC: PEM vs FOLFOX

W związku z brakiem porównań bezpośrednich stosowania pemigatynibu (PEM) względem schematu terapeutycznego FOLFOX, stanowiącego komparator do wnioskowanego leku, w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym CCA z mutacją FGFR2, leczonych uprzednio ≥ 1 linią leczenia systemowego, przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy z niezakotwiczonym porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji – **MAIC 2020**.



Wzrost	Ciężar ciała	
	PEM	FOLFOX
1,6-1,7	10,0	10,0
1,7-1,8	10,0	10,0



¹² RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmodyfikowanego FOLFOX wraz z aktywną kontrolą objawów – ASC [n=81] względem samej ASC [n=81] w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, leczonych uprzednio w pierwszej linii gemcytabiną i cisplatyną, i u których wystąpiła progresja lub nastąpiło przerwanie podawania cisplatyny z powodu jej toksyczności, przy kontynuacji gemcytabiny.

¹³ Nieparametryczna metoda bootstrap służy do oszacowywania nieznanych rozkładów statystyk oraz estymatorów dla populacji na podstawie dostępnych danych pochodzących z wielu prób o niewielkiej liczbie obserwacji. W tym celu z próby pierwotnej generuje się – przez wielokrotne losowanie ze zwracaniem – próby wtórne. Na podstawie uzyskanych rozkładów estymatora wyznacza się m.in. CI dla populacji. W przypadku opisywanego porównania MAIC, z uwagi na niepewność dopasowania danych pacjentów z badań FIGHT-202 i ABC-06, za pomocą estymatora bootstrap określono 95% CI dla HR.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

4.2.1.3. Wyniki skuteczności praktycznej PEM w badaniach RWE

Spośród wszystkich odnalezionych badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), w trzech z nich **Parisi 2024**, **Ding 2025** i **Saverno 2025** oceniano skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii lekowej.

Badanie **Parisi 2024** (Francja i Włochy; mediana okresu obserwacji: 19,5 mies.) dotyczyło populacji dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją/rearanżacją FGFR2, leczonych wcześniej ≥ 1 linią terapii systemowej (N=72), w której stosowano pemigatynib (PEM). Na początku badania część chorych (ok. 37%) otrzymywała dawkę poniżej 13,5 mg PEM, a blisko 63% badanych – dawkę równą 13,5 mg. Zgodnie z jego wynikami, pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. **obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR¹⁴) osiągnęło 45,8% pacjentów**, w tym niecałe 3% osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR). Kontrolę choroby (DCR)¹⁵ stwierdzono u 84,7% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wynosiła 7 mies. (95%CI: 5,8; 9,3). W zakresie wskaźników przeżycia, **osiągnięto medianę PFS równą 8,7 mies.** (95% CI: 7,3; 11,8) oraz **medianę OS równą 17,1 mies.** (95%CI: 12,7; n/o). Trzeba mieć na uwadze, że mediana PFS u pacjentów, u których konieczne było zmniejszenie dawki (<13,5 mg) lub przerwanie leczenia wyniosła 14,9 mies. (95%CI: 8; n/o) vs 8,7 mies. u osób ze stałą dawką 13,5 mg, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (HR=1,5; 95%CI: 0,8; 3,02; p=0,21). **12-mies. OS i 12 mies. PFS w populacji ogólnej badania wyniosły odpowiednio 60,6% i 32,8%.** Z kolei, w ramach analizy eksploracyjnej w ww. badaniu, przeprowadzonej wśród pacjentów poddawanych leczeniu 2. linii stwierdzono statystycznie istotną korzyść w zakresie PFS dla pacjentów przyjmujących PEM vs leczonych chemioterapią (HR=3,88; 95%CI: 1,81; 8,31; p<0,001).

Badanie **Ding 2025** (Kanada; mediana okresu obserwacji: 12,6 mies.) dotyczyło niewielkiej populacji (N=18) uprzednio leczonych dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzjami/rearanżacjami FGFR2 leczonej PEM (zgodnie z ChPL) w ramach kanadyjskiego programu wsparcia (Canadian Patient Support Program). Podobnie jak w przypadku badania Parisi 2024, pierwszorzędowym punktem końcowym było osiągnięcie ORR, ale i DCR oraz PFS. Zgodnie z wynikami RWE Ding 2025, **ORR osiągnęło 56% badanych**, a kontrolę choroby, tj. **DCR – 89% pacjentów**. U żadnego z pacjentów nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Z kolei, **mediana PFS wyniosła 12,1 mies.** (95%CI: 7,2; n/r), a 6-mies. PFS utrzymał się na poziomie 88%. W przypadku **OS mediany nie osiągnięto, natomiast 12-mies. i 24 mies. OS wyniosły odpowiednio 93% i 84%.**

Badanie **Saverno 2025** (USA mediana okresu obserwacji: 6,5 mies.) przeprowadzono w populacji dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, dla których dostępne były dane z min. 4-miesięcznej obserwacji (N=120). Zastosowano terapię PEM w różnych dawkach, w tym dawkowanie zgodne z ChPL u ok. 89% pacjentów. Badanie to było mocno zróżnicowane demograficznie i klinicznie (m.in. włączenie blisko 22% pacjentów z ECOG ≥ 2 ; 33% pacjentów z zewnątrztrętrowym CCA; ok. 55% pochodzenia kaukaskiego), w stosunku do innych ww. badań obserwacyjnych, dlatego jego wyniki należy traktować z ostrożnością. Głównymi punktami końcowymi analizowanymi w badaniu było osiągnięcie ORR oraz wskaźniki przeżycia (OS i PFS). Zgodnie z jego wynikami **ORR uzyskało 59,2% pacjentów** (95%CI: 50,0; 68,4), gdzie blisko **5% z nich osiągnęło całkowitą odpowiedź** na leczenie. **Mediana PFS wyniosła 7,4 mies.** (95%CI: 6,4; 8,6), a wskaźnik 6-mies. PFS wyniósł 71,5%. Mediana okresu obserwacji była zbyt krótka na oszacowanie mediany OS, natomiast szacowany 6-mies. OS wyniósł 88,4%.

Podsumowując, **wyniki uwzględnionych przez wnioskodawcę RWE pozostają w dużej mierze spójne z wynikami badania rejestracyjnego FIGHT-202.** Wskazują jednak na nieznacznie wyższe wartości osiągniętej ORR czy wskaźników przeżycia. Uzyskana ORR wahała się między 46 a 59% w zależności od badania. Z kolei, osiągnięta kontrola choroby oscylowała w podobnych granicach do badania FIGHT-202, sięgając nawet do 89% w przypadku kanadyjskiego RWE Ding 2025. Mediana PFS była mocno zbliżona do wyników badania rejestracyjnego (ok. 7 mies.), natomiast w ww. RWE Ding 2025 osiągnęła ponad 12 mies. Trzeba mieć jednak na uwadze, że badanie to było wykonane na bardzo małej liczebności pacjentów. Mediana OS w większości analizowanych RWE nie została osiągnięta, mając na uwadze zbyt krótki okres obserwacji. Warto też podkreślić, że wyższe wartości w zakresie analizowanych punktów końcowych w RWE względem badania FIGHT-202, mogły wynikać m.in. z przyjętego w nich sposobu raportowania danych i braku ich centralnej oceny.

Szczegółowe wyniki ww. badań przedstawiono w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

¹⁴Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita (CR) lub częściowa (PR) odpowiedź na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

¹⁵DCR definiowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (CR), częściowa (PR) lub stabilizacja choroby (SD), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.2.1. Profil bezpieczeństwa PEM w badaniu FIGHT-202

Ocena bezpieczeństwa stosowania pemigatynibu (PEM) uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku. Wnioskowaną populację obejmowała kohorta A, do której włączano pacjentów z potwierdzoną fuzją lub rearanżacją FGFR2 (n=108). Profil bezpieczeństwa uznano za **akceptowalny**, a zidentyfikowane zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) za możliwe do opanowania. Odnotowano **3 zgony w ww. kohorcie badania, natomiast nie były one związane z leczeniem PEM¹⁶**, natomiast dot. wyniszczenia organizmu wynikającego z niedożywienia pacjenta oraz z niedrożności dróg żółciowych.

U ponad 94% pacjentów zaobserwowano TEAEs związane z leczeniem, natomiast **większość z nich była łagodna**. Do najczęstszych zaliczano głównie **łysienie** (ponad 56%), **hiperfosfatemię¹⁷** (~ 51%) i **biegunkę** (~41%). Wśród ww. TEAEs blisko 37% stanowiły zdarzenia ≥3 stopnia, a najczęściej zgłaszanymi były **hipofosfatemia¹⁸** (~10%) oraz **zapalenie jamy ustnej** (~8%).

W raporcie EMA 2021 odniesiono się również do ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w kohorcie A, które wystąpiły ogółem u 40% pacjentów a do najczęstszych należały: gorączka (5%), ból brzucha i zapalenie dróg żółciowych (po 4%) oraz infekcyjne zapalenie dróg żółciowych (3%).

Szczegółowe informacje dot. profilu bezpieczeństwa PEM na podstawie FIGHT-202 znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Profil bezpieczeństwa pemigatynibu w badaniu rejestracyjnym FIGHT-202

Parametr		Kohorta A (N=108), badanie FIGHT-202 ^a
		n (%)
pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenie (TEAEs)		108 (100)
pacjenci z TEAEs związanymi z leczeniem		102 (94)
najczęstsze TEAEs związane z leczeniem ^b	łysienie	61 (56)
	hiperfosfatemia	55 (51)
	biegunka	44 (41)
	zapalenie jamy ustnej	43 (40)
	zaburzenia odczuwania smaku	42 (39)
	zmęczenie	38 (35)
	suchość w jamie ustnej	38 (35)
	suchość oka	33 (31)
pacjenci z TEAEs ≥3 st. związanymi z leczeniem		40 (37)
najczęstsze TEAEs ≥3 st. związane z leczeniem ^c	hipofosfatemia	11 (10)
	zapalenie jamy ustnej	9 (8)
	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	6 (6)
	ból stawów	5 (5)

a) TEAEs uwzględnione w publikacji źródłowej Vogel 2024; mediana okresu obserwacji dla kohorty A: 42,9 mies. b) TEAEs ocenione przez badacza jako związane z leczeniem, zgłaszane u ≥30% pacjentów w badaniu; c) TEAEs ocenione przez badacza jako związane z leczeniem, zgłaszane u ≥5% pacjentów w badaniu
TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

4.2.2.2. Profil bezpieczeństwa PEM w badaniach RWE

Spośród wszystkich odnalezionych badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), w dwóch z nich, tj. **Lindley 2024** i **Parisi 2024**, oceniano profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej.

Badanie **Lindley 2024** (Europa, Ameryka Północna, Izrael; mediana okresu obserwacji: 4 mies.), przeprowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu EAP, dotyczyło populacji dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, ze stwierdzoną fuzją/rearanżacją FGFR2 oraz udokumentowaną

¹⁶ Wg danych zamieszczonych w raporcie EMA 2021: mediana czasu obs.: 27,9 mies., data odcięcia: 7 kwietnia 2020, n=107
¹⁷ Zbyt duże stężenie fosforanów nieorganicznych we krwi, powyżej 1,6 mmol/l.
¹⁸ Zmniejszone stężenie fosforanów we krwi, poniżej 0,9 mmol/l.

progresją/nietolerancją w odpowiedzi na ≥ 1 linię terapii systemowej (N=89), w której stosowano PEM zgodnie z ChPL. Badanie **Parisi 2024** opisano w rozdziale 4.2.1.3 niniejszej AWA.

Zgodnie z wynikami ww. badań **zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u większości pacjentów** (blisko 61% w Lindley 2024 i ponad 97% w Parisi 2024 – przy czym mediana obserwacji była w tym badaniu kilkukrotnie dłuższa [odpowiednio 4 mies. vs 19,5 mies.]). Pośród 19% badanych w badaniu Lindley 2024 odnotowano ciężkie AEs (SAEs), w tym najczęściej zgłaszano zapalenie pęcherzyka żółciowego (ponad 3% chorych). W badaniu Parisi 2024 nie odniesiono się do ww. SAEs.

Do najczęściej zgłaszanych AEs ogółem należały: hiperfosfatemia (22%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej (10%) oraz zapalenie błony śluzowej (9%) w badaniu Lindley 2024 oraz zmęczenie (69%), toksyczność w obrębie paznokci (61%) i również hiperfosfatemia (56%) w badaniu Parisi 2024.

W badaniu Parisi 2024 odnotowano też AEs 3. stopnia (ok. 22% chorych), a do najczęstszych należały zmęczenie (ok. 7%) i toksyczność w obrębie paznokci (ok. 6%). Nie stwierdzono AEs w 4. lub 5. stopniu nasilenia.

Profil bezpieczeństwa PEM w ww. badaniach był równie akceptowalny jak w badaniu rejestracyjnym FIGHT-202 i porównywalny pod względem odsetków występowania AEs ogółem oraz AEs o wyższym stopniu nasilenia. Podobnie jak w badaniu FIGHT-202, jednym z najczęstszych AEs była hiperfosfatemia, natomiast w badaniu rejestracyjnym zdecydowanie częściej zgłaszano przypadki łysienia.

Szczegółowe wyniki ww. badań przedstawiono w rozdziale 8. AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Pemazyre (pemigatynibu, PEM) w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie PEM ze stosowaniem schematu FOLFOX.

Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywnotni horyzont czasowy (45-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 4 stany zdrowia – przed progresją w trakcie terapii, przed progresją bez terapii, po progresji oraz stan zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie [redacted] Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania PenTAG 2008 i NICE Pomalidomid (obniżka użyteczności związana ze stosowaniem chemioterapii).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	PEM	FOLFOX
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	429 700

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM w miejsce FOLFOX jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 430 tys. zł. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca oszacował jednak ceny z art. 13 ust. 3 zrównując koszty naliczone przy założeniu różnych efektów zdrowotnych. Nie jest to podejście prawidłowe i może prowadzić do naliczenia wyższych kosztów skuteczniejszej interwencji (np. zapewniającej dłuższe przeżycie), a w konsekwencji do tym niższej ceny, im większa skuteczność interwencji. Zgodnie z przyjętą przez AOTMiT interpretacją analitycy Agencji oszacowali cenę zrównującą koszty interwencji i komparatora, przy założeniu braku różnic w efektach zdrowotnych.

Wykorzystano kategorie kosztów oraz wartości oszacowane przez wnioskodawcę w rocznym horyzoncie czasowym. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3, przy której koszt interwencji jest nie wyższy niż koszt komparatora, wynosi zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (45-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Wnioskodawca wskazuje, że głównym ograniczeniem analizy jest [REDAKTOWANO]. Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę na wykorzystanie użyteczności pochodzących z analizy dot. bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Alternatywne wartości użyteczności były testowane w ramach analizy wrażliwości (nie doszło do zmiany wnioskowania).

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wyniki modelowania PFS i OS z badaniami FIGHT-202 (PEM) i ABC-06 (FOLFOX). Wyniki wydają się w dostatecznym stopniu zbieżne, [REDAKTOWANO]

Wnioskodawca odnalazł trzy inne analizy ekonomiczne porównujące stosowanie wnioskowanej technologii ze schematem FOLFOX, przy czym w jednej analizie podano jedynie końcowy wynik ICUR. W pozostałych dwóch analizach inkrementalny efekt zdrowotny wyniósł 0,59 i [REDAKTOWANO]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego, dlatego przedstawione w analizie wyniki są odpowiednie dla obu perspektyw.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2026 roku do końca grudnia 2027 roku.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacje docelową stanowią osoby dorosłe na miejscowo zaawansowanego albo przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Na kolejnych etapach oszacowań populacje zawężono na podstawie danych literaturowych.

Udziały w rynku

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania oraz opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	7 756 250	14 657 364

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wartości skrajne rocznej liczebności chorych rozpoczynających leczenie w skali roku ■■■■■ posłużyły do wyznaczenia wariantu minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wyniesie 7 159 615 zł w I roku refundacji i 13 529 874 zł w II roku refundacji, natomiast w wariantcie maksymalnym kolejno 8 352 885 zł oraz 15 784 853 zł.

Wnioskodawca jednocześnie przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Zgodnie z oszacowaniami w ■■■■■, tj. spadek kosztów inkrementalnych o ok. 50% względem analizy podstawowej (3 898 673 zł w I roku oraz 7 367 513 zł w II roku).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały dobrze uzasadnione, niemniej Konsultant Wojewódzka od której Agencja otrzymała opinię wskazała, że liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem to obecnie 60 osób, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to ok. 20-25 osób ■■■■■
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	■■■■■ Ekspertki kliniczni od których Agencja uzyskała opinie wskazują, że FOLFOX, jako standard terapii będzie nadal stosowany przez 20% pacjentów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Dwie ekspertki kliniczne, od których Agencja uzyskała opinie wskazują, że po refundacji leku Pemazyre schemat FOLFOX, jako standard terapii będzie nadal stosowany przez 20% pacjentów. W analizie wrażliwości wnioskodawca nie przedstawił scenariusza z alternatywnym przejęciem udziału rynku.

Dodatkowo pomimo wskazania dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego w wysokości 7,75 mln w I roku i 14,65 mln w II roku refundacji nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Eksperti kliniczni nie zgłosili żadnych uwag do proponowanego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Pemazyre (pemigatynib) we wskazaniu leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja choroby po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.08.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *pemigatinib* lub *Pemazyre*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych (CDA-AMC 2025, TLV 2024, Medicinradets 2022, SMC 2022, NICE 2021, HAS 2021, G-Ba 2021), z czego wszystkie były pozytywne lub pozytywne z warunkami. Wśród rekomendacji warunkowych wskazywano na konieczność obniżenia ceny zapewniającej efektywność kosztową wnioskowanej technologii lekowej (CDC-AMC 2025, SMC 2022, NICE 2021). Dodatkowo wytyczne duńskie i francuskie wskazują na ograniczenie wskazania dla pemigatynibu do populacji z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrztrętrowym CCA (iCCA). HAS 2021 zaleca też ograniczenie ww. populacji do osób nie kwalifikujących się do chemioterapii schematem FOLFOX. Należy dodać, że G-Ba 2021 stwierdziło, że dodatkowa korzyść leku Pemazyre jest niewymierna, ale mimo to pozytywnie rekomenduje refundację ww. leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla Pemazyre (pemigatynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025 (Kanada)	leczenie dorosłych z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA) z fuzją FGFR2 lub inną rearanżacją	Rekomendacja pozytywna z warunkami CDA-AMC rekomenduje refundację pemigatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją FGFR2 lub inną rearanżacją – pod warunkiem obniżenia ceny oraz spełnienia ścisłych kryteriów kwalifikacji, tj. rozpoznanie potwierdzone histologicznie/cytologicznie wraz z rearanżacją FGFR2 (dostępność testów genetycznych), dobry stan sprawności wg ECOG oraz ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia systemowego. <i>Uzasadnienie</i> • Badanie FIGHT-202 (II faza, jednoramienne) wykazało 37% odpowiedzi objektywnych (ORR), mediana czasu trwania odpowiedzi ~9 mies.; przeżycie całkowite (OS) ~17,5 mies.; przeżycie wolne od progresji (PFS) ~7 mies. • Nie ma danych z badań porównawczych III fazy – istnieje niepewność co do rzeczywistej skali korzyści względem innych terapii. • Pacjenci i klinicyści wskazali na ogromne niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w tej populacji. • W analizie farmakoekonomicznej ICER przekraczał 250 000 CAD/QALY vs najlepsza opieka wspomagająca lub mFOLFOX; aby osiągnąć próg opłacalności 50 000 CAD/QALY, potrzebna jest redukcja ceny >95% (uwzględniając koszty testów genetycznych). • Wpływ na budżet: przy cenach katalogowych koszt dla publicznych planów lekowych szacowany na ~64 mln CAD w ciągu 3 lat (z dużą niepewnością). <i>Data wydania rekomendacji: 22 maja 2025 r.</i>
TLV 2024* (Szwecja)	leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2 po progresji choroby po co	Rekomendacja pozytywna Szwedzka agencja HTA rekomenduje refundację pemigatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2, w 2 i kolejnych liniach leczenia, mimo przekroczenia

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	najmniej 1 wcześniejszej linii leczenia systemowego	standardowych progów opłacalności, uznając, że w przypadku bardzo rzadkich, śmiertelnych nowotworów bez skutecznej alternatywy można zaakceptować wyższy koszt efektywności, jeśli lek wnosi istotną korzyść kliniczną i dotyczy niewielkiej liczby pacjentów. <i>Uzasadnienie</i> Rozważanymi komparatorami był schemat FOLFOX oraz leczenie objawowe u pacjentów niekwalifikujących się do CTH. Analiza kliniczna została oparta o wyniki badania FIGHT-202 (faza II) oraz danych RWD. Ze względu na brak porównania bezpośredniego z ww. komparatorami wykonano niezakotwiczoną analizę pośrednią MAIC dla porównania pemigatynib vs FOLFOX. Osiągnięto przewidywaną korzyść w OS (ok. 1 rok), ale wynik ten charakteryzował się dużą niepewnością ze względu na różnice w populacjach, brak danych dla FGFR2 w badaniu porównawczym. Wartość koszt/QALY ok. 1,2 mln SEK jest powyżej progu akceptacji TLV, nawet dla chorób o bardzo dużej ciężkości. Jednak TLV akceptuje wyższą niż zwykle wartość kosztu/QALY w tym przypadku, ze względu na: obciążenie chorobą, brak innych skutecznych terapii modyfikujących przebieg, niewielką liczebność populacji (ok. 10-15 pacjentów rocznie w Szwecji), klinicznie istotną poprawę OS oraz potwierdzenie skuteczności z badania rejestracyjnego w danych RWD. <i>Data wydania rekomendacji: 20 września 2024 r.</i>
Medicinradets 2022* (Dania)	leczenie 2. linii dorosłych z wewnątrztrzewnikowym CCA (iCCA) w stanie sprawności 0-1 i fuzją FGFR2 lub inną rearanżacją	Rekomendacja pozytywna dla ograniczonej populacji Duńska Rada Lekarska (Medicinradets) rekomenduje pemigatynib jako możliwe leczenie 2. linii u pacjentów z iCCA w stanie sprawności 0-1 i fuzją FGFR2 lub inną rearanżacją. <i>Uzasadnienie</i> Duńska Rada Lekarska (Medicinradets) uważa, że leczenie pemigatynibem prawdopodobnie spowoduje zmniejszenie guzów nowotworowych u niektórych pacjentów i wydłuży czas postępu choroby. Dane są jednak zbyt niepewne, aby dokładnie ocenić, w jakim stopniu leczenie pemigatynibem przekłada się na dłuższe życie pacjentów. Ogólnie rzecz biorąc, Duńska Rada Lekarska ocenia, że koszty leczenia są uzasadnione w stosunku do oczekiwanego efektu. Rada Lekarska nie zdecydowała, na jakim etapie leczenia pacjenta należy wykonać badanie w kierunku fuzji FGFR2 lub innej rearanżacji. <i>Data wydania rekomendacji: 23 lutego 2022 r.</i>
SMC 2022 (Szkocja)	leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja po ≥1 wcześniejszej linii leczenia systemowego	Rekomendacja pozytywna z warunkami Lek Pemazyre został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Szkocja we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem zastosowania mechanizmu uzgodnionego w ramach Patient Access Scheme (PAS) zapewniającego opłacalność. <i>Uzasadnienie</i> Pomimo ograniczeń w zakresie dowodów klinicznych (porównanie MAIC), uznano, że pemigatynib odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną, oferując klinicznie istotną korzyść w małej, ściśle zdefiniowanej populacji i jest opłacalny w ramach ww. PAS. Pemazyre spełnia kryteria dla leku sierociego i odnosi się do ciężkich chorób o bardzo złym rokowaniu – akceptacja większej niepewności i wyższego ICER. <i>Data wydania rekomendacji: 14 stycznia 2022 r.</i>
NICE 2021 (Anglia)	leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej linii leczenia systemowego	Rekomendacja pozytywna z warunkami Pemigatynib jest zalecany, jako opcja leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2, który rozwinął się po leczeniu systemowym u dorosłych, natomiast podmiot odpowiedzialny musi dostarczyć ww. lek zgodnie z warunkami umowy handlowej. <i>Uzasadnienie</i> Obecne leczenie zaawansowanego CCA z fuzją/rearanżacją FGFR2, które uległo progresji po leczeniu systemowym, polega na leczeniu objawowym z modyfikowaną CTH mFOLFOX lub bez niej. Dane kliniczne z jednego badania sugerują, że pemigatynib może być skuteczniejszy niż obecnie stosowane terapie. Jest to jednak niepewne, ponieważ nie było to porównanie bezpośrednie. Oceniane wskazanie jest rzadkie i oznacza niewielką liczbę osób mogących wziąć udział w badaniu, co może utrudniać zebranie istotnych danych porównawczych. Dlatego tę niepewność uznaje się za akceptowalną. Pemigatynib spełnia kryteria NICE dla terapii wydłużającej życie w fazie terminalnej. Szacunki opłacalności są niepewne, ale prawdopodobnie mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za efektywne wykorzystanie zasobów NHS. <i>Data wydania rekomendacji: 25 sierpnia 2021 r.</i>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2021* (Francja)	leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrzwartrobowym CCA (iCCA) z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła progresja po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego i niekwalifikujących się do CTH FOLFOX	<u>Rekomendacja pozytywna dla ograniczonej populacji</u> HAS rekomenduje refundację pemigatynibu, ale tylko w populacji dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym iCCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2, niekwalifikującej się do terapii FOLFOX po nieskuteczności wcześniejszego leczenia. W innych przypadkach nie odnotowano istotnej korzyści klinicznej. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę ograniczone dane dot. skuteczności klinicznej dostępne na podstawie wyników jednoramiennego badania 2 fazy (bez możliwości wykonania porównania z FOLFOX na etapie jego przeprowadzania), zwiększoną toksycznością, a zwłaszcza liczbę zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (jak zaburzenia gospodarki fosforanowej, odwarstwienie siatkówki), HAS uważa, że na podstawie obecnie dostępnych danych lek Pemazyre jest opcją leczenia wyłącznie dla pacjentów z iCCA, z fuzją lub rearanżacją FGFR2, w 2 linii leczenia, którzy nie kwalifikują się do CTH FOLFOX. HAS uważa, że oceniana technologia nie zapewnia postępu terapeutycznego (ASMR V). <i>Data wydania rekomendacji: 21 lipca 2021 r.</i>
G-Ba 2021 (Niemcy)	leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których nastąpiła progresja choroby po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia systemowego	<u>Rekomendacja pozytywna, ale niemierzalna dodatkowa korzyść leku</u> Stosowanie pemigatynibu we wnioskowanej populacji zostało zatwierdzone przez G-Ba w oparciu o dokumentację zapewnioną przez wnioskodawcę, dokumentację G-BA, ocenę kosztów terapii i szacunkową liczbę chorych, a także oświadczenia w formie pisemnej i ustnej. Lek ten został wpisany do Aneksu XII AM-RL (obowiązująca wersja decyzji z 7.10.2021), co oznacza pozytywną ocenę w ramach procedury AMNOG i finansowanie w GKV (z negocjacją ceny z GKV-SV). Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dla danego leku są niewymierne, a dostępne dane nie pozwalają na ilościowe określenie korzyści z jego stosowania. <i>Uzasadnienie</i> Podstawą decyzji były wyniki jednoramiennego badania FIGHT-202 (kohorta z fuzją/rearanżacją FGFR2) – dostępne dane obejmowały punkty końcowe dot. śmiertelności, chorobowości (m.in. PFS), jakości życia i bezpieczeństwa, ale brak ramienia kontrolnego uniemożliwił ocenę porównawczą. Dostarczone przez firmę pośrednie porównanie wskaźników przeżycia nie zostało wykorzystane z powodów metodologicznych. Stąd też wskazano na niemożliwość do skwantyfikowania dodatkową korzyść leku. <i>Data wydania rekomendacji: 7 października 2021 r.</i>

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; SMR (fr. Service Médical Rendu), wartość terapeutyczna leku; TLV, Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 15. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK			
Belgia	TAK	TAK			
Bułgaria	TAK	TAK			
Chorwacja	TAK	TAK			
Cypr	TAK	TAK			
Czechy	NIE	-			
Dania	TAK	TAK			
Estonia	NIE	-			
Finlandia	TAK	TAK			
Francja	TAK	TAK			
Grecja	TAK	TAK			
Hiszpania	TAK	TAK			
Holandia	NIE	-			
Irlandia	NIE	-			
Islandia	NIE	-			
Liechtenstein	NIE	-			
Litwa	TAK	TAK			
Luksemburg	TAK	TAK			
Łotwa	NIE	-			
Malta	NIE	-			
Niemcy	TAK	TAK			
Norwegia	TAK	TAK			
Portugalia	TAK	TAK			
Rumunia	NIE	-			
Słowacja	NIE	-			
Słowenia	NIE	-			
Szwajcaria	TAK	TAK			
Szwecja	TAK	TAK			
Węgry	NIE	-			
Włochy	TAK	TAK			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Pemazyre (pemigatynib) jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza kliniczna	Pemazyre (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, wersja 1.1, Warszawa, 27.08.2025 r.
Analiza ekonomiczna	Pemazyre (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, wersja 1.1, Warszawa, 27.08.2025 r.
Analiza wpływu na budżet	Pemazyre (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, wersja 1.1, Warszawa, 27.08.2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Pemazyre (pemigatynib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, wersja 1.1, Warszawa, 27.08.2025 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Abou-Alfa 2020	Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A i wsp. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1. Epub 2020 Mar 20. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2024 Jan;25(1):e3. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00642-3. PMID: 32203698; PMCID: PMC8461541.
Akkus 2025	Akkus E, Yasar HA, 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 May;20(3):389-403. doi: 10.1007/s11523-025-01142-8. Epub 2025 Apr 13. PMID: 40223038.
Ding 2025	Ding PQ, Tam VC, Ramjeesingh R i wsp. Pemigatinib in the Real-World Management of Cholangiocarcinoma Through a Canadian Patient Support Program. <i>Current Oncology.</i> 2025; 32(7):405. https://doi.org/10.3390/curroncol32070405
Gnagni 2024	Gnagni L, Ruscito I, Zizzari IG i wsp.. 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. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104464. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39094670.
Lamarca 2021	Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS i wsp. Advanced Biliary Cancer Working Group. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798493; PMCID: PMC8082275.
Lindley 2024	Lindley A, Prager G, Bitzer M, Burn TC, Lihou CF, Croft E. 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. doi: 10.4143/crt.2023.1197. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38351684; PMCID: PMC11261204.
Parisi 2024	Parisi A, Delaunay B, Pinterpe G i wsp. Pemigatinib for patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring FGFR2 fusions or rearrangements: A joint analysis of the French PEMI-BIL and Italian PEMI-REAL cohort studies. <i>Eur J Cancer.</i> 2024 Mar;200:113587. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113587. Epub 2024 Feb 6. PMID: 38340384.
Rasool 2025	Rasool W, Alami Idrissi Y, Ahmad O i wsp. Safety and efficacy of pemigatinib in patients with cholangiocarcinoma: a systematic review. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2025 Apr 30;16(2):699-710. doi: 10.21037/jgo-2024-923. Epub 2025 Apr 25. PMID: 40386584; PMCID: PMC12078806.
Saverno 2025	Saverno K, Zimmerman Savill KM, Brown-Bickerstaff C i wsp. Real-world use of pemigatinib for the treatment of cholangiocarcinoma in the US. <i>Oncologist.</i> 2025 Jan 17;30(1):oyae204. doi: 10.1093/oncolo/oyae204. PMID: 39173023; PMCID: PMC11783287.
Vogel 2024	Vogel A, Sahai V, Hollebecque A i wsp. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. <i>ESMO Open.</i> 2024 Jun;9(6):103488. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103488. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38838500; PMCID: PMC11190465.
Yao 2016	Yao KJ, Jabbour S, Parekh N, Lin Y, Moss RA. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: an analysis of the National Center for Health Statistics Database. <i>BMC Gastroenterol.</i> 2016 Sep 21;16(1):117. doi: 10.1186/s12876-016-0527-z. PMID: 27655244; PMCID: PMC5031355.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Biliary Tract Cancers Version 2.2025 – July 2, 2025
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 Jan;10(1):104003. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104003. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39864891; PMCID: PMC11846563.
EASL-ILCA 2023	European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2023 Jul;79(1):181-208. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010. Epub 2023 Apr 20. Erratum in: J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1342. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.006. PMID: 37084797.
AHS 2023	Alberta Health Services – Guideline Resource Unit. Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer. Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6. Effective date: June 2023
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation. Pemigatinib (Pemazyre). Canadian Journal of Health Technologies. May 2025 Volume 5 Issue 5.
TLV 2024	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Pemazyre ingår i högkostnadsskyddet. September 20, 2024. https://www.tlv.se/download/18.5b379d6f191dfc1a49c44b4a/1726834490767/bes240919_pemazyre_1082-2024.pdf (dostęp 13.08.2025)
Medicinrådets 2022	Medicinrådets anbefaling vedrørende pemigatinib til behandling af lokalavanceret eller metastatisk cholangiokarcinom. Dokument nr. 134251. Versionsnummer 2.0. Godkendelsesdato 23.02.22. Ikrafttrædelsesdato 23.02.22
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC2399: pemigatinib 4.5mg, 9mg, and 13.5mg tablets (Pemazyre®). 14 January, 2022. Published 07 February 2022.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. Technology appraisal guidance. Published: 25 August 2021. www.nice.org.uk/guidance/ta722 (dostęp 13.08.2025)
HAS 2021	HAS - Medical and Economic Evaluation and Public Health Division. Transparency Committee Summary 21 July 2021. Pemigatinib PEMAZYRE 4.5 mg - 9 mg - 13 mg tablets. First assessment.
G-Ba 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Pemigatinib (cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or FGFR2 rearrangement, after at least one prior therapy) of 7 October 2021.

Pozostałe publikacje

CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, obecnie CDA-AMC). Pemigatinib (Pemazyre): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adults with previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or other rearrangement [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 Apr. PMID: 38232190. (dostęp 20.08.2025)
ChPL Pemazyre	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemazyre (12.09.2023)
EMA 2021	Pemazyre. International non-proprietary name: pemigatinib. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005266/0000. 25 February 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 26.08.2025)
Guo 2016	Guo B, Moga C, Harstall C, Schopflocher D. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. J Clin Epidemiol. 2016 Jan;69:199-207.e2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.07.010. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26307459.
IHE 2016	Institute of Health Economics. Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies. 2016. https://ihe.ca/document/ihe-quality-appraisal-checklist-for-case-series-studies-with-instructions-for-use/ (dostęp 20.08.2025)

11. Załączniki

11.1. Narzędzia do oceny jakości badań pierwotnych

11.1.1. Ocena jakości badań wg skali NICE

Tabela 16. Ocena jakości jednoramiennego badania rejestracyjnego FIGHT-202 wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź (TAK/NIE)	Komentarz
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK	Badanie przeprowadzono w 146 ośrodkach.
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK	Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa PEM w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, +/- fuzjami lub rearanżacjami FGFR2.
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK	-
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK	-
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK	-
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE	Badanie nie zawiera wyraźnego stwierdzenia, że pacjenci byli rekrutowani konsekwentnie. Rekrutacja była oparta na lokalnych wynikach testów genetycznych, a ostateczna kwalifikacja na podstawie centralnego badania NGS, jak np. Foundation One.
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK	Wyniki przedstawione w sposób klarowny z zastosowaniem odpowiednich miar statystycznych wraz z podaniem przedziałów ufności.
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK	-
Ocena jakości badania*	7/8 pkt	Badanie wysokiej jakości metodologicznej.

* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt

Tabela 17. Ocena jakości badania RWE Lindley 2024 wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź (TAK/NIE)	Komentarz
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK	Badanie prowadzono w ramach programu rozszerzonego dostępu, włączając pacjentów z Ameryki Północnej, Europy i Izraela. Nie podano liczby ośrodków, natomiast można wywnioskować, że dotyczyło różnych lokalizacji.
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK	Zebranie danych dot. charakterystyki demograficznej pacjentów, czasu trwania terapii, dawkowania pemigatynibu, dyskontynuacji leczenia, testowania i statusu FGFR2 oraz profilu bezpieczeństwa.
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK	-
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK/NIE	Częściowo. W badaniu nie oceniano skuteczności PEM a punkty końcowe ograniczono do danych o bezpieczeństwie i czasie leczenia. Brak formalnych punktów końcowych skuteczności.
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK	-
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE	Brak informacji o konsekwentnej rekrutacji a pacjenci byli zgłaszani indywidualnie przez lekarzy, co może prowadzić do błędów selekcji.
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK	Wyniki przedstawione w sposób klarowny z zastosowaniem odpowiednich miar statystycznych wraz z podaniem przedziałów ufności.
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	NIE	Nie analizowano wyników we wszystkich możliwych do wyróżnienia podgrupach (m.in. ze względu na brak centralnego testowania statusu FGFR oraz niespójne raportowanie AEs i SAEs przez lekarzy prowadzących).

Ocena jakości badania*	6/8 pkt	Chociaż nie oceniano skuteczności leczenia, a rekrutacja nie była konsekwentna, pozostałe elementy, jak wiele ośrodków, prospektywny charakter, jasne kryteria mogą świadczyć o rzetelnym podejściu do zbierania danych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
------------------------	---------	---

* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt

Tabela 18. Ocena jakości badania RWE Ding 2025 wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź (TAK/NIE)	Komentarz
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK	Badanie prowadzono w ramach kanadyjskiego programu wsparcia pacjentów (PSP). Badanie opisano jako wieloośrodkowe, nie podano jednak liczby ośrodków.
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK	Zebranie danych dot. charakterystyki i skuteczności leczenia PEM dorosłych chorych z uprzednio leczonym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z fuzjami lub rearanżacjami FGFR2.
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK	-
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK/NIE	Częściowo. W badaniu nie przedstawiono przyjętej definicji obiektywnej odpowiedzi na leczenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
5. Czy badanie było prospektywne?	NIE	Dane w badaniu gromadzono retrospektywnie, poprzez ankietowanie lekarzy prowadzących leczenie PEM w ramach PSP.
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE	Brak informacji o konsekwentnej rekrutacji. Pacjenci byli zgłaszani indywidualnie przez lekarzy, co może prowadzić do błędów selekcji.
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK	Wyniki przedstawione w sposób klarowny z zastosowaniem odpowiednich miar statystycznych wraz z podaniem CI.
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	NIE	Nie analizowano wyników w warstwach (dodatkowo wskazano na ograniczenia w postaci niskiej liczebności analizowanej populacji oraz na potencjalne błędy selekcji powstałe w wyniku przyjętej metodyki, tj. zgłaszanie danych przez lekarzy prowadzących).
Ocena jakości badania*	5/8 pkt	Umiarkowana jakość badania wynika z retrospektywnego zbierania danych, małej liczebności próby i braku ich konsekwentnej rekrutacji.

* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt

Tabela 19. Ocena jakości badania RWE Saverno 2025 wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź (TAK/NIE)	Komentarz
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK	Dane zbierano od 18 lekarzy prowadzących praktykę w różnego typu ośrodkach na terenie całego kraju (USA). Nie podano dokładnej liczby ośrodków.
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK	Zebranie danych dot. charakterystyki pacjentów oraz przebiegu i skuteczności leczenia PEM populacji dorosłych chorych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA (dla których dostępne były dane z min. 4-miesięcznego okresu obserwacji).
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK	-
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK	-
5. Czy badanie było prospektywne?	NIE	Dane w badaniu gromadzono retrospektywnie, poprzez ankietowanie lekarzy prowadzących.

6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE	Brak informacji o konsekwentnej rekrutacji. Biorący udział w badaniu lekarze identyfikowani chronologicznie pacjentów spełniających kryteria włączenia, a następnie losowo wybierali z tej grupy do 10 pacjentów, przy czym w badaniu zawarto informację, że średnia liczba zidentyfikowanych przez jednego lekarza pacjentów była większa, tj. do badania nie włączono pełnej możliwej do zidentyfikowania populacji.
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK	Wyniki przedstawione w sposób klarowny z zastosowaniem odpowiednich miar statystycznych wraz z podaniem CI.
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	NIE	Nie analizowano wyników w warstwach (podkreślono także, że okres obserwacji był stosunkowo krótki, oraz, że nie jest jasne, czy wyniki badania są reprezentatywne dla szerszej niż analizowana populacji).
Ocena jakości badania*	5/8 pkt	Na umiarkowaną jakość badania wpływają jego retrospektywny charakter, brak konsekwentnej rekrutacji pacjentów i niepewność co do reprezentatywności pozyskanych danych.

* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt

11.1.2. Ocena jakości badań wg Newcastle–Ottawa Scale (NOS)

Tabela 20. Ocena jakości badania Parisi 2024 wg skali NOS

Domeny NOS	Kryterium	Ocena (gwiazdki jako punkty)	Komentarz
Dobór pacjentów	Reprezentatywność kohorty ekspozowanej	★	Właściwa reprezentacja populacji dorosłych chorych na CCA FGFR2+ - dane pochodzące z wielośrodkowych, retrospektywnych badań kohortowych, do których pacjentów włączano konsekwentnie.
	Dobór grupy nieekspozowanej/kontrolnej	☆	Badanie nie posiada grupy kontrolnej, jest to analiza jednoramienna (obserwacyjna, retrospektywna).
	Określenie ekspozycji	★	Ekspozycja, tj. leczenie PEM, została jednoznacznie potwierdzona na podstawie dokumentacji medycznej.
	Wykazanie, że na początku nie wystąpił dany efekt zdrowotny	☆	Badanie, zaprojektowane jako retrospektywne, dotyczyło pacjentów stosujących PEM jako przynajmniej 2 linię terapii systemowej.
Porównywalność	Kontrola czynników zakłócających	★★	Analiza obejmuje porównania podgrup (np. liczba wcześniejszych linii leczenia, obecność mutacji towarzyszących, wiek, płeć, lokalizacja przerzutów). Nie przeprowadzono analizy wieloczynnikowej (ang. multivariate), która pozwoliłaby na pełną kontrolę dodatkowych czynników zakłócających. Dane pochodziły z badań, które nie były zaprojektowane do łączonej analizy wyników.
Ocena efektów zdrowotnych	Ocena wyniku	★	Ocenę wyników prowadzono na podstawie parametrów ocenianych lokalnie przez badaczy w toku obu analizowanych, niezależnych badań.
	Długość obserwacji	★	Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc zaobserwować wystąpienia efektów zdrowotnych oraz do oszacowania mediany OS, DCR, DOR oraz PFS.
	Adekwatność monitorowania	★	Podano opis przyczyn utraty pacjentów z analizowanych badań PEMI-BIL i PEMI-REAL.
Łącznie		6/9 gwiazdek/punktów	Największym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej oraz brak analizy wieloczynnikowej. Pozostałe aspekty, w tym dobór pacjentów, sposób oceny wyników i długość obserwacji, są na wysokim poziomie, dlatego można ocenić dane badanie jako umiarkowanie wysokiej jakości.

11.2. **Opinie eksperckie**

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej