



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Lytgobi (futibatynib)
we wskazaniu:
w leczeniu pacjentów 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*), z progresją po przynajmniej jednym
rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.11.2023**

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Ocena populacji docelowej	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	8
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka	11
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Problem zdrowotny – Informacje ogólne.....	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	18
3.5 Horizon scanning.....	19
3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich.....	19
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	20
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	20
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	21
4.1 Szacowanie wielkości populacji	21
4.1.1. Opis metodyki	21
4.1.2. Wyniki oszacowań	22
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	22
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	23
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	23

5.2	Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
5.3	Opis badań	24
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	25
5.5	Ocena jakości badań	27
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	27
5.4.2.	Opis komparatora	27
5.4.3.	Opis punktów końcowych	27
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania	27
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	28
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	28
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	28
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	29
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	29
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	32
6.3	Podsumowanie siły interwencji	34
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	36
7.1	Dane wejściowe do modelu	36
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	36
7.2.1.	Założenia	36
7.2.2.	Dane wejściowe	36
7.2.3.	Wyniki	37
7.3.	Model farmakoekonomiczny	38
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	38
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	39
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	39
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	41
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	41
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	41
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	41
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	41
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	41
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	41
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	42
9.1.	Populacja docelowa	42
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	42
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	42
10.	PIŚMIENNICTWO	43
11.	ZAŁĄCZNIKI	45
11.1.	Fragmenty EPAR	45

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	46
11.3. Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich	47
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	53
11.5. Strategie wyszukiwania	54
11.5 Diagram selekcji publikacji	55
11.6 Strategia wyszukiwania HTA.....	55
11.7 Diagram selekcji HTA.....	55

WYKAZ SKRÓTÓW

5-FU	5-fluorouracyl
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AFP	alfa fetoproteina (ang. <i>alpha-fetoprotein</i>)
CA 19-9	antygen nowotworowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FOL	kwas folinowy
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN	górna granica normy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NE	niemożliwe do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
ORR	wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OX	oksaliplatyna
PD	choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QD	dawka przyjmowana codziennie
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SDG	Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące od pacjentów (ang. <i>safety data group</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

wRDŻ	wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych
YLL	utraczone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
zRDŻ	zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Lytgobi (futibatynib) wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2), z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego.

Substancją czynną leku jest futibatynib (kod ATC: L01 EN04) – inhibitor kinazy tyrozynowej, który w odróżnieniu od innych stosowanych inhibitorów nieodwracalnie hamuje FGFR 1, 2, 3 i 4 za pośrednictwem wiązań kowalencyjnych. Futibatynib wykazywał aktywność hamującą *in vitro* wobec mutacji oporności FGFR2 (N550H, V565I, E566G, K660M). Zalecaną dawką początkową jest dawka 20 mg futibatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę, a leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Dodatkowo produkt leczniczy Lytgobi oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że podlega on dalszemu monitorowaniu i wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Lytgobi pierwotnie został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy EU/3/19/2146 w dniu 01 kwietnia 2019 r. Został on jednak wycofany z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską w maju 2023 r. na wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w momencie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są w Polsce obecnie objęte refundacją, za wyjątkiem badania NGS i FISH, koniecznego do potwierdzenia fuzji lub rearanżacji FGFR2. Koszt badań refundowanych jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne.

O monoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, mowa jest jedynie w wytycznych ESMO 2022 (siła dowodów: umiarkowane) oraz NCCN 2023 (siła dowodów: kategoria 2A), które rekomendują zastosowanie futibatynibu oraz pemigatynibu. Spośród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w drugiej linii leczenia, finansowaniu podlegają następujące substancje czynne wchodzące w skład schematów FOLFOX:

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

Terapia FOLFOX jest terapią zalecaną przez obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej (siła dowodów: silne) oraz stanowi najtańszą z aktualnie dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych we wskazaniu w leczeniu raka dróg żółciowych. Uznaje się ją za technologię komparatywną dla produktu leczniczego Lytgobi.

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: pemigatynib, niwolumab, oksaliplatyna, gemcytabina, kapecytabina. Pemigatynib był oceniany we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. *fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Rada przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności Pemazyre (pemigatynibu) w trzeciej kolejności (kategoria B). Na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Prezes Agencji umieścił lek Pemazyre w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

1.3 Ocena populacji docelowej

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

Liczbę nowych przypadków raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 szacuje się na 10–40 osób rocznie. Leczenie kontynuowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie oszacowano populacji w skali roku, ani populacji w okresie stabilnym ze względu na to, że na wartość mediany PFS mogła mieć możliwie korzystny wpływ rearanżacja lub fuzja FGFR2.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Lytgobi oceniano w jednoramiennym, wielośrodowym badaniu fazy I/II TAS-120-101, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego.

Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Badanie TAS-120-101 oceniono na 5/8 punktów.

Głównym ograniczeniem badania rejestracyjnego jest brak komparatora oraz brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Lytgobi. Dodatkowymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania jest brak definicji CR oraz PR, będących składowymi ORR, który był pierwszorzędnym punktem końcowym.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

Drugorzędowe punkty końcowe, takie jak PFS, OS, DCR, nie zostały zinterpretowane ze względu na jednoramienny schemat badania oraz możliwy korzystny wpływ rearanżacji lub fuzji FGFR2 na efekt leczenia.

Jeden pacjent (1,0%) wykazał odpowiedź całkowitą na leczenie. W ramach dalszej, wstępnie określonej, analizy wrażliwości pierwszorzędowy punkt końcowy, ORR, według IRC został również oceniony w oparciu o zestaw analizy okołoprotokołowej. Potwierdzony przez IRC ORR wynosił 43,0% (95% CI: 33,1; 53,3), w tym 42 pacjentów z PR i 1 pacjent z CR.

W momencie odcięcia danych 42 z 43 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na futibatynib, było obserwowanych przez co najmniej 6 miesięcy po początkowej odpowiedzi (mediana 11,76 miesiąca). W dniu odcięcia danych mediana DOR, według analizy Kapłana-Meiera dla 43 pacjentów z odpowiedzią, wynosiła 9,69 miesiąca (95% CI: 7,62, 17,05).

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

Profil bezpieczeństwa futibatynibu stosowanego w monoterapii we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 pochodzi z kluczowego badania TAS-120-101, dotyczącego zwiększenia dawki oraz z drugiej fazy tego badania, dotyczącej ustalenia docelowego wskazania oraz dawkowania. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły od pacjentów ze wszystkimi guzami litymi, leczonych dowolną dawką w badaniu TAS-120-101. Wszyscy pacjenci z SDG1 doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE). TEAE stopnia ≥ 3 zgłoszono u 76,6% pacjentów w SDG1 oraz u 67,7% w SDG2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w SDG1 wystąpiły u 7 pacjentów oraz u 27 pacjentów w SDG2. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane przez Badaczy jako związane z leczeniem.

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

1.6 Ocena ekonomiczna

Ze względu na występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoką cenę terapii nie przeprowadzono pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Oszacowano roczny koszt leczenia technologią ocenianą oraz komparatorem, wyłonionym w warunkach polskich:

- ok. 1 370 000 PLN dla produktu leczniczego Lytgobi wraz z kosztem badania genetycznego;
- ok. 2 000 PLN dla terapii FOLFOX.

Inkrementalny koszt w horyzoncie rocznym w zaokrągleniu jest zbliżony do rocznego kosztu interwencji.

Nie oszacowano kosztów w horyzoncie dożywotnim, ponieważ odstąpiono od interpretacji punktu końcowego PFS ze względu na jednoramienny schemat badania i możliwy pozytywny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono jedną informację o trwającym procesie refundacyjnym w Wielkiej Brytanii. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w zagranicznych agencjach i organizacjach HTA.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- badanie I/II fazy;
- badanie jednoramienne – brak komparatora;
- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 11,76 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji;
- przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi, oraz ze względu na prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby, te punkty końcowe są niemożliwe do interpretacji;
- brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia;
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- mediana wieku populacji (58) badania była wyższa niż mediana zachorowań (52);
- długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie;
- wysoka liczba ocenianych pacjentów;
- zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - FOLFOX, w którego skład wchodzi kwas folinowy (FOL), fluorouracyl (FU), oksaliplatyna (OX)
 - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto schemat FOLFOX.
2. Siła interwencji
 - Skuteczność:
 - wyniki analizy OS oraz PFS niemożliwe do interpretacji;
 - CR: 1 pacjent;
 - ORR: 43 (95% CI: 32,1;51,9).
 - Bezpieczeństwo:
 - Zgon wystąpił u 7 pacjentów z SDG1 oraz u 27 pacjentów z SDG2;
 - TEAE stopnia ≥ 3 zgłoszono u 76,6% pacjentów w SDG1 oraz u 67,7% w SDG2.
3. Jakość dowodów naukowych
 - Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego TAS-120-101 z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 6/8 punktów.
 - Do głównych ograniczeń badania należy:
 - badanie I/II fazy;

-
- badanie jednoramiennie – brak komparatora;
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 11,76 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji;
 - przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi, oraz ze względu na prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby, te punkty końcowe są niemożliwe do interpretacji;
 - brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia;
 - populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
 - długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie;
 - wysoka liczba ocenianych pacjentów.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 30 (10-40; zaokrąglone do liczb całkowitych).

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Lytgobi 4 mg tabletki powlekane. Okrągła (6 mm), biała tabletki powlekana z wytłoczonym po jednej stronie napisem „4MG” i „FBN” po drugiej stronie. Laminowane blistry PVC/PCTFE z aluminiową folią ochronną z jedną tabletką w gnieździe blistra. Każdy blister zawiera 7-dniowy zapas tabletek powlekanych zapakowanych wewnątrz składanego etui kartonowego w następujących opakowaniach trzech różnych dawek: <ul style="list-style-type: none">• Dawka dobową 20 mg: Każde etui zawiera 35 tabletek (5 tabletek przyjmowanych raz na dobę).• Dawka dobową 16 mg: Każde etui zawiera 28 tabletek (4 tabletki przyjmowane raz na dobę).• Dawka dobową 12 mg: Każde etui zawiera 21 tabletek (3 tabletki przyjmowane raz na dobę).
Substancja czynna	futibatynib
Oceniane wskazanie	Stosowanie produktu leczniczego Lytgobi w monoterapii jest wskazane w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego. Kod ICD-10: C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C24.0 Nowotwór przewodu pęcherzykowego (żółciowego), C24.8 Nowotwór przewodu żółciowego i wewnątrzwątrobowego, C24.9 Nowotwór dróg żółciowych ICD-11: 2C12.0Y & XH7M15 – Inne określone złośliwe nowotwory wątroby/ Rak dróg żółciowych (<i>Other specified malignant neoplasm of liver/ cholangiocarcinoma</i>)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecaną dawką początkową jest dawka 20 mg futibatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Sygnalizacja receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR) może wspierać proliferację i przeżycie komórek złośliwych. Futibatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który nieodwracalnie hamuje FGFR 1, 2, 3 i 4 za pośrednictwem wiązań kowalencyjnych. Futibatynib wykazywał aktywność hamującą in vitro wobec mutacji oporności FGFR2 (N550H, V565I, E566G, K660M).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01 EN04
Status leku sierociego	Ten produkt nie jest już lekiem sierocym. Pierwotnie został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy EU/3/19/2146 w dniu 01 kwietnia 2019 r. Produkt został wycofany z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską w maju 2023 r. na wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w momencie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy posiada symbol czarnego, odwróconego trójkąta, co oznacza, że podlega on dalszemu monitorowaniu i wymaga dodatkowych raportów okresowych świadczących o jego bezpieczeństwie: <ul style="list-style-type: none">- Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.- Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.
Data dopuszczenia do obrotu	04/07/2023
Podmiot odpowiedzialny	PCI Pharma Services (Millmount Healthcare Limited), Block 7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60; Irlandia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.08.2023] oraz EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 29.08.2023].

Futibatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który nieodwracalnie hamuje FGFR. Mechanizm działania futibatynibu nie jest odmienny od technologii stosowanych już w leczeniu raka dróg żółciowych, z mutacją FGFR polegających na inhibicji kinazy. Jednak z odnalezionych substancji leczniczych, on jako jedyny wiąże się nieodwracalnie (z użyciem wiązania kowalencyjnego) z enzymem. Innym inhibitorem kinazy FGFR jest

peritgatynib (Pemazyre), jednak w odróżnieniu od futibatynibu wiąże się on z enzymem kinazy w sposób kompetycyjny, odwracalny, zależny od poziomu ATP¹.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: mannitol (E421), skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna, laurylosiarczan sodu, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, hydrokyspropyloceluloza (E463), stearynian magnezu, hypromeloza (E464), ditlenek tytanu (E171).

Dodatkowo należy unikać jednoczesnego podawania futibatynibu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/glikoproteiny P, takimi jak itrakonazol oraz z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi aktywność cytochromu CYP3A4/glikoproteiny P, takimi jak ryfampicyna.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Lytgobi, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia futibatynibem powinna obejmować:

- potwierdzenie obecności fuzji lub rearanżacji FGFR2 odpowiednim testem diagnostycznym przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Lytgobi;
- badanie okulistyczne pod kątem objawów dotyczących widzenia;
- test ciążowy, w celu wykluczenia ciąży;
- pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi.

Komentarz analityków:

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

- *badanie ogólne moczu, w celu zbadania czynności nerek;*
- *oznaczenie aktywności ALT (transaminazy alaninowej), AST (transaminazy asparaginianowej) i ALP (fosfatazy alkalicznej) oraz oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w celu zbadania czynności wątroby;*
- *badanie diagnostyczne potwierdzające obecność fuzji lub rearanżacji FGFR2, takie jak technologia sekwencjonowania nowej generacji (ang. next generation sequencing, NGS) lub Fluorescencyjnej Hybrydyzacji In Situ (ang. Fluorescent In Situ Hybridization, FISH);*

Zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, metody diagnostyczne, w tym m.in.: NGS czy FISH nie są objęte refundacją w ICD-10: C24.0, ani ICD-10: C22.1², należałoby zatem rozważyć finansowanie ww. świadczeń w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ocenianej technologii.

2.2.1.2 Monitorowanie

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

- badania okulistyczne co 6 tygodni lub w dowolnym momencie, jeśli wystąpią jakiegokolwiek problemy z widzeniem lub z oczami;
- badania monitorujące stężenie fosforanów we krwi.

¹ King G., *FGFR Inhibitors: Clinical Activity and Development in the Treatment of Cholangiocarcinoma*. *Current Oncology Reports*, 2021, 23(9). doi:10.1007/s11912-021-01100-3

² Załącznik nr 7 do Zarządzenia 1/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne [dostęp: 01.09.2023]

Komentarz analityków:

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

- *badania mające na celu wykluczenie nieprawidłowej czynności nerek;*
- *badania mające na celu wykluczenie nieprawidłowej czynności wątroby.*

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Lytgobi (futibatynib) wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2), z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego.

Substancją czynną leku jest futibatynib (kod ATC: L01 EN04) – inhibitor kinazy tyrozynowej, który w odróżnieniu od innych stosowanych inhibitorów nieodwracalnie hamuje FGFR 1, 2, 3 i 4 za pośrednictwem wiązań kowalencyjnych. Futibatynib wykazywał aktywność hamującą *in vitro* wobec mutacji oporności FGFR2 (N550H, V565I, E566G, K660M). Zalecaną dawką początkową jest dawka 20 mg futibatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę, a leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Dodatkowo produkt leczniczy Lytgobi oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że podlega on dalszemu monitorowaniu i wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Lytgobi pierwotnie został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy EU/3/19/2146 w dniu 01 kwietnia 2019 r. Został on jednak wycofany z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską w maju 2023 r. na wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w momencie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są w Polsce obecnie objęte refundacją, za wyjątkiem badania NGS i FISH, koniecznego do potwierdzenia fuzji lub rearanżacji FGFR2. Koszt badań refundowanych jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

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

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny – Informacje ogólne

Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

Kod ICD-10: C22.1 – Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

Kod ICD-11: 2C12.10 – Intrahepatic cholangiocarcinoma

Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

Kod ICD-10: C24.0 – Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe

Kod ICD-11: 2C18.0 – Hilar cholangiocarcinoma

Kod ORPHA: 70567

Rak dróg żółciowych – najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ) dróg żółciowych. Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi mniej niż 10% przypadków RDŻ³. Szczegółowe informacje dotyczące problemu zdrowotnego zamieszczono w załączniku Fragmenty EPAR.

Etiologia^{4,5}

Wśród czynników sprzyjających zachorowaniu na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych znajdują się stany zapalne dróg żółciowych, zwłaszcza pierwotne trwające zapalenie dróg żółciowych, a w krajach azjatyckich – zakażenia pasożytami (opistorchoza).

Ogólne czynniki ryzyka obejmują wiek powyżej 65 lat, otyłość i cukrzycę. Do czynników etiopatogenetycznych zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych zalicza się przewlekłe zapalenie dróg żółciowych, stany po zespoleniu przewodowo-jelitowym, zastój żółci, otyłość i nieprawidłowe połączenia dróg żółciowo-trzustkowych. Rak dróg żółciowych występuje u około 5% chorych po zespoleniu przewodowo-jelitowym lub przewodowo-dwunastniczym oraz po endoskopowej sfinkterektomii. Największe (30% w ciągu całego życia) ryzyko wystąpienia raka dróg żółciowych towarzyszy stwardniającemu zapaleniu dróg żółciowych.

Rozpoznanie⁶

Najlepszą procedurą obrazową jest cholangiografia metodą MR, która przewyższa endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną. W przebiegu RDŻ odnotowuje się prawidłowe stężenie alfa-fetoproteiny (ang. *alpha-fetoprotein*, AFP) natomiast stężenie CA 19-9 (antygeny nowotworowego) z reguły jest podwyższone.

Najczęstszym (90% chorych) objawem raka dróg żółciowych jest bezbólowa żółtaczka. Do innych objawów należą: zapalenie dróg żółciowych, utrata masy ciała, brak łaknienia, hepatosplenomegalia, wodobrzusze. Poza hiperbilirubinemią stwierdza się także podwyższone stężenia enzymów cholestatycznych, białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP), CA 19-9 oraz leukocytozę.

³ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp:31.08.2023].

⁴ Zalecenia PTOK 2015, tom 1, Nowotwory układu pokarmowego http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp:31.08.2023].

⁵ EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 31.08.2023].

⁶ Zalecenia PTOK 2015 tom 1, Nowotwory układu pokarmowego http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp:31.08.2023].

Klasyfikacja raka dróg żółciowych opiera się na lokalizacji anatomicznej oraz ocenie zaawansowania miejscowo-regionalnego. W praktyce klinicznej przyjęto podział na nowotwory:

- proksymalnych (wątrobowych) przewodów żółciowych;
- proksymalnej 1/3 dróg żółciowych (od wnęki wątroby do przewodu pęcherzykowego) — 50–75% chorych; w obrębie wnęki wątroby (tzw. Guz Klatskina);
- środkowej 1/3 (od ujścia przewodu pęcherzykowego do ściany dwunastnicy) — 10–25% chorych;
- obwodowej 1/3.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Choroba ujawnia się zwykle między 50. a 70. Rokiem życia⁷. Objawy obejmują między innymi żółtaczkę cholestatyczną i świąd skóry, których pojawienie się świadczy zwykle o zaawansowanym, nieresekcyjnym raku. Inne objawy to: dyskomfort i ból brzucha, utrata masy ciała, powiększenie wątroby, gorączka, wyczuwalny przez powłoki guz w prawym podżebrzu oraz powiększony, twarde, niebolesny pęcherzyk żółciowy⁸. Śmierć następuje w wyniku sepsy, kacheksji nowotworowej, niedożywienia lub niewydolności wątroby⁹.

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

Lokalizacja nowotworu – wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych/ zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (wRDŻ/zRDŻ) nie wpływa na wybór leczenia (w obu przypadkach systemowym leczeniem pierwszej linii jest chemioterapia oparta na gemcytabinie). Różnic może się przebieg kliniczny – postać wnękowa zRDŻ wiąże się z wydłużonym przeżyciem, nawet w chorobie lokalnie zaawansowanej po przeszczepie wątroby, podczas gdy ta sama metoda leczenia w wRDŻ daje niewystarczające rezultaty¹¹.

Rokowanie u pacjentów z RDŻ w stadium III lub IV jest złe, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym odpowiednio 10% i 0% i medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą 8-12 miesięcy. Większość pacjentów z rakiem dróg żółciowych (> 65%) ma nieoperacyjną chorobę w momencie rozpoznania¹².

Znaczenie fuzji lub rearanżacji FGFR dla przebiegu i rokowania RDŻ nie jest w pełni znane. Badania retrospektywne sugerują, że odmiany FGFR (szczególnie wynikające z fuzji lub rearanżacji genu FGFR2), w porównaniu z populacją ogólną pacjentów z RDŻ, występują częściej u młodszych kobiet i wydają się związane z lepszą prognozą¹³. Pacjenci z fuzją lub rearanżacją FGFR2 cechują się wysokim odsetkiem prawidłowych stężeń CA 19-9. Dodatkowo w odniesieniu do przeżycia całkowitego, pacjenci z fuzją lub rearanżacją FGFR2, w porównaniu do pacjentów z FGFR typu dzikiego (*wild-type*) wykazują niższy stopień zaawansowania choroby oraz dłuższe przeżycie całkowite (zarówno w przypadku niskiego stopnia zaawansowania choroby, jak i choroby zaawansowanej i przerzutowej)¹⁴.

Epidemiologia¹⁵

Rak dróg żółciowych to drugi pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy wątroby, stanowiący około 15% wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby i około 3% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego.

Zachorowalność i śmiertelność z powodu RDŻ (w szczególności wRDŻ) rosły w ostatnich dziesięcioleciach na całym świecie. Ten ogólny wzrost zachorowalności został powiązany (do pewnego stopnia) z kilkoma pojawiającymi się czynnikami ryzyka choroby, w tym z rosnącą częstością występowania otyłości.

⁷ Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567 [dostęp:31.08.2023].

⁸ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp:31.08.2023].

⁹ Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567 [dostęp:31.08.2023].

¹⁰ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp:20.07.2023].

¹¹ Churi CR. et al., Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications, PLoS One, 2014, 9(12):e115383.

¹² EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.08.2023].

¹³ EPAR Pemazyre <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report> [dostęp: 21.02.2024]

¹⁴ King G., *FGFR Inhibitors: Clinical Activity and Development in the Treatment of Cholangiocarcinoma. Current Oncology Reports*, 2021, 23(9). doi:10.1007/s11912-021-01100-3

¹⁵ EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.08.2023].

Rearanżacje FGFR2 (w tym fuzje) występują u około 10% do 16% pacjentów z wRDŹ i znacznie rzadziej u pacjentów z zRDŹ. Podstawowe dane demograficzne pacjentów z RDŹ z fuzją lub rearanżacją FGFR2 wydają się różnić od tych bez rearanżacji, z niższą medianą wieku wynoszącą 52 lata niż zgłoszona mediana wieku całej populacji RDŹ (~ 65 lat) i przewagą kobiet (13% vs. 4%).

Aktualne postępowanie medyczne

Wg EPAR

Opcje terapeutyczne dla pacjentów, u których nastąpiła progresja po standardowej terapii, są ograniczone. Nie ma ustalonej terapii ogólnoustrojowej po progresji RDŹ w terapii pierwszego rzutu. Pacjenci są zatem zachęceni do udziału w badaniach klinicznych zgodnie z wytycznymi ESMO 2016.

W dniu 28 stycznia 2021 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) przyjął pozytywną opinię, zalecając przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Pemazyre (pemigatynib), przeznaczonego do drugiej i późniejszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych charakteryzującego się fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2.

- Cisplatyna-gemcytabina – w leczeniu pierwszego rzutu;
- FOLFOX/FOLFIRI – w leczeniu drugiego rzutu;
- Pemazyre (pemigatynib) – w leczeniu drugiego rzutu.

Wg PTOK

- radykalna operacja w przypadku chorych na zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych, będących w odpowiednim stanie ogólnym;
- przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych jako postępowanie paliatywne lub w przypadku zapalenia dróg żółciowych u chorych na zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych;
- chemioterapia (cisplatyna + gemcytabina) u chorych na zewnątrzwątrobowego i wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych;
- radykalne leczenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych u pacjentów z nowotworem operacyjnym;
- chemioterapia fluorouracylem u chorych na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych.

Inhibitory FGFR wydają się mieć lepszą skuteczność przeciwnowotworową u pacjentów z fuzją FGFR2 w porównaniu z innymi mutacjami FGFR¹⁶.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.09.2023 r., a zaktualizowano w dniu 16.01.2024 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Poniższy przegląd wytycznych klinicznych dotyczy postępowania w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z fuzją lub rearanżacją FGFR2, po przynajmniej jednej linii leczenia. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się załączniku (11.2) do niniejszego opracowania.

Podsumowanie

Wytyczne PTOK 2015 zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianej technologii w związku z czym nie została ona uwzględniona w powstałym dokumencie. Futibatynib został uwzględniony w wytycznych ESMO 2022 (siła dowodów: umiarkowane) oraz NCCN 2023 (siła dowodów: kategoria 2A), jako produkt leczniczy stosowany u pacjentów w 2 i dalszych liniach leczenia z fuzją lub rearanżacją FGFR2. Dodatkowo jako schemat drugiej

¹⁶ King G., *FGFR Inhibitors: Clinical Activity and Development in the Treatment of Cholangiocarcinoma*. *Current Oncology Reports*, 2021, 23(9). doi:10.1007/s11912-021-01100-3

i kolejnej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby wytyczne ESMO 2022 zalecają stosowanie terapii FOLFOX, składającą się z kwasu folinowego, fluorouracylu oraz oksaliplatyny (siła dowodów: silne). Dodatkowo wytyczne NCCN 2023 również zalecają stosowanie terapii FOLFOX (siła dowodów: kategoria 2A) oraz ipilimumabu w połączeniu z niwolumabem (siła dowodów: kategoria 2A).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: wewnątrzwartrobowy i zewnątrzwartrobowy rak dróg żółciowych (ICD-10: C22.1 oraz C24.0) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
pemigatynib				
17/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	W sprawie technologii lekových ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf	„Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: Pemazyre (pemigatynib) w trzeciej kolejności (kategoria B)”.
oksaliplatyna				
6/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku	W sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwartrobowych. Wraz ze wszystkimi podkodami wymienionymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA”.
164/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 r.	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_2_96_08112021_o_1_64_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w zakresie wskazań do stosowania innych niż określone w ChPL, leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22- 24).
23/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 r.	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_label_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).
niwolumab				
193/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 218/2020 z dnia 7 września 2020 roku	w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/ORP/U_36_2_83_07092020_o_2_18_Opdivo_nivolumab_RDTL_zacz.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových, leków: • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg/10ml,

				<ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 140 mg/4ml, <p>we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1”.</p>
193/2020	Opinia nr 108/2020 z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL_nr_108_2020_Opdivo_BIP.pdf	<p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg/10ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 140 mg/4ml <p>we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1”.</p>
23/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksalipiatyna_off_label_zacz.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)”.
gemcytabina				
177/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 21 lipca 2014 r.	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną gemcitabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/177/ORP/U_26_4_49_140721_opinia_220_gemcytabina_off_label_art_40.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną gemcitabinum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: Nowotwory złośliwe zakwalifikowane do poniżej wymienionych kodów ICD-10: C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych), C24.0 (zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe),
kapecytabina				
187/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2017 z dnia 20 listopada 2017 r.	w sprawie substancji czynnej kapecytabina we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23); zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0); brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1); zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8); drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9); w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/187/ORP/U_45_5_07_opinia_373_kapecytabina_off_label.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, leków zawierających substancję czynną kapecytabina we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://bipold.aotm.gov.pl/> [Dostęp: 18.09.2023].

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: pemigatynib, niwolumab, oksaliplatyna, gemcytabina, kapecytabina.

Pemigatynib był interwencją ocenianą w ramach zasadności wydania zgody na refundację, we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. *fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Rada przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności Pemazyre (pemigatynibu) w trzeciej kolejności (kategoria B). Na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Prezes Agencji umieścił lek Pemazyre w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Pozostałe oceny dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj.: odpowiednio rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C2-24), C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, C24.0 Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe, we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego.

Każdy z opisanych produktów leczniczych otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

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

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

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - FOLFOX i FOLFIRI – w drugiej i trzeciej linii leczenia;
 - Pemazyre (pemigatynib) – w drugiej i kolejnych liniach leczenia.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: wg. ESMO 2022: FOLFOX, inhibitory FGFR (pemigatynib, infigratynib, **futibatynib**); wg. NCCN 2023: niwolumab + ipilimumab, **futibatynib**, pemigatynib – w drugiej i dalszych liniach leczenia.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia¹⁷ z dnia 11.12.2023 r. we wskazaniu: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1) oraz nowotwór złośliwy dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (C24.0), refundacji podlegają następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej we wskazaniu: nowotwory: kwas folinowy, kwas lewofolinowy, folinian wapnia (wchodzące w skład schematów FOLFOX i FOLFIRI).
- w ramach programu lekowego: brak.
- w ramach chemioterapii we wskazaniach ICD-10: C22.1 oraz C24.0:
 - kepecytabina – w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
 - cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, **fluorouracyl**, gemcytabina, ifosamid, **irynotekan**, **oksaliplatyna**, winkrystyna, winorelbina, karboplatyna.

Podsumowanie:

Schematy terapeutyczne, które opisane zostały w wytycznych klinicznych jako rekomendowane, za wyjątkiem preparatu leczniczego Pemazyre, nie są ukierunkowane typowo na oceniane wskazanie. O monoterapii wleczeniu

¹⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 16.01.2024].

raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, mowa jest jedynie w wytycznych ESMO 2022 (siła dowodów: umiarkowane) oraz NCCN 2023, które rekomendują zastosowanie futibatynibu oraz pemigatynibu (siła dowodów: kategoria 2A).

Spśród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w drugiej i dalszych liniach leczenia, finansowaniu podlegają następujące substancje czynne wchodzące w skład schematu FOLFOX:

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

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 08.11.2023. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Biliary Tract Cancer”. Dodatkowo, wyniki wyszukiwania zawężono do leków stosowanych w 2 lub kolejnej linii leczenia oraz tych, których działanie opiera się na inhibicji FGFR2. Odnaleziono 3 produkty lecznicze, w tym jeden, będący przedmiotem niniejszego opracowania. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: rak dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA = 100%) w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: rak dróg żółciowych (kolejna linia leczenia) z fuzją lub rearanżacją FGFR2.

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Truseltiq	infigratynib	BridgeBio Pharma, Inc. (BBIO)	FGFR2	Mała cząsteczka	III (zakończone)	100%	100%	05/2021	Doustnie
Lytgobi	futibatynib	Otsuka Holdings Co., Ltd. (4578)	FGFR2	Mała cząsteczka	III	100%	100%	09/2022	Doustnie
Pemazyre	pemigatynib	Incyte Corporation (INCY)	FGFR2	Mała cząsteczka	III (zakończone)	100%	100%	04/2020	Doustnie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [01.09.2023 r.].

3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź, która została szczegółowo przedstawiona w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanej informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie:

W opinii Przedstawicielki Zarządu Fundacji EuropaColon Polska, pacjenci chorzy na raka dróg żółciowych często odczuwają osamotnienie, zmęczenie, problemy z pamięcią oraz trudności w komunikacji.

Zgodnie z opinią Fundacji można wyodrębnić pewne grupy osób z podwyższonym ryzykiem zachorowania. Prezes Fundacji wymienia pacjentów chorujących na stwardniające zapalenie dróg żółciowych oraz zwraca uwagę na to, że według dotychczasowych statystyk to kobiety częściej chorują na RDŻ. Zgodnie z opinią Przedstawicielki Fundacji, pacjenci z rakiem dróg żółciowych walczą o dodatkowe miesiące życia, więc każda nowa terapia jest dla nich dodatkową szansą.

Według opinii organizacji pacjenckiej lek Lytgobi jest skuteczny tylko u pacjentów z rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu FGFR2, co musi zostać potwierdzone testami genetycznymi przed rozpoczęciem leczenia. Lek Lytgobi jest pierwszym i jedynym inhibitorem kinazy FGFR2 zatwierdzonym w Europie dla tej grupy pacjentów. Pacjenci nie mają innej opcji leczenia.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne.

O monoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2, u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, mowa jest jedynie w wytycznych ESMO 2022 (siła dowodów: umiarkowane) oraz NCCN 2023 (siła dowodów: kategoria 2A), które rekomendują zastosowanie futibatynibu oraz pemigatynibu. Spośród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w drugiej linii leczenia, finansowaniu podlegają następujące substancje czynne wchodzące w skład schematów FOLFOX:

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

Terapia FOLFOX jest terapią zalecaną przez obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej (siła dowodów: silne) oraz stanowi najtańszą z aktualnie dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych we wskazaniu w leczeniu raka dróg żółciowych uznaje się ją za technologię komparatywną dla produktu leczniczego Lytgobi.

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: pemigatynib, niwolumab, oksaliplatyna, gemcytabina, kapecytabina. Pemigatynib był interwencją ocenianą w ramach zasadności wydania zgody na refundację, we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. *fibroblast growth factor receptor 2*, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Rada przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności Pemazyre (pemigatynibu) w trzeciej kolejności (kategoria B). Na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Prezes Agencji umieścił lek Pemazyre w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Lytgobi z uwagi na występowanie fuzji lub rearanżacji FGFR2 głównie w raku wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych do obliczeń przyjęto dane epidemiologiczne dotyczące tego nowotworu złośliwego.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 oraz 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na nowotwory w latach 2015-2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet oraz mężczyzn w przedziale wiekowym 20-85+ lat.

Tabela 4. Liczba zachorowań na raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) – dane KRN

Płeć	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kobiety	658	607	611	597	591	504
Mężczyźni	901	921	890	944	903	760
Łącznie	1 559	1 528	1 501	1 541	1 494	1 264

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 11.07.2023]

Tabela 5. Prognozowana zapadalność na raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) – dane Globocan na lata 2022 – 2040

Płeć	2022	2025	2030	2035	2040
Kobiety	1 097	1 122	1 214	1 306	1 371
Mężczyźni	1 551	1 617	1 742	1 864	1 967
Łącznie	2 647	2 739	2 956	3 170	3 338

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 21.07.2023]

Według informacji zawartych w EPAR Lytgobi przyjęto, że rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi 10% nowotworów raportowanych kodem ICD-10: C22: Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych. Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe 2., 3. i 4. stopnia, a następnie zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W ramach ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, ze względu na zgodność z trendami występującymi w danej populacji. W ramach interpolacji danych z Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik R^2 osiągnął wartość najbliższą wartości 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych na lata 2024 i 2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Na podstawie EPAR Lytgobi przyjęto, że rearanżacja lub fuzja FGFR2 występuje u ok. 10% (dolna granica przedziału) do 16% (górną granicą przedziału) pacjentów z wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych. W analizie nie uwzględniono, że oceniana technologia stosowana będzie dopiero w drugiej lub dalszych liniach leczenia pacjentów – wyniki mogą być przeszacowane.

Pozyskane wyniki pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2. Wyniki oszacowań przedstawiają poniższe tabele (Tabela 6 oraz Tabela 7).

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	1 064	1 020	976	932
Globocan	2 667	2 687	2 713	2 744

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	11-17	10-16	10-16	9-15
Globocan	27-43	27-43	27-43	27-44

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 30 (10-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 30 (10-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Nie oszacowano liczby osób w skali roku, ani w okresie stabilnym, ponieważ podana w badaniu mediana PFS jest niemiarodajna i mało wiarygodna.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

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

Liczbę nowych przypadków raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 szacuje się na 30 osób rocznie (10–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek). Leczenie kontynuowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji futibatynib przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Lytgobi (futibatynib), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono 3 badania: NCT02052778, NCT05727176 oraz NCT04093362. W pierwszym badaniu oceniano m.in. bezpieczeństwo, tolerancję i farmakodynamikę futibatynibu u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (w tym z RDŻ). Badanie NCT05727176 jest randomizowanym badaniem fazy 2, potwierdzającym korzyści kliniczne stosowania futibatynibu oraz oceniającym jego bezpieczeństwo i skuteczność. Z kolei NCT04093362 jest równoległym dwuramiennym, randomizowanym badaniem fazy 3, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo futibatynibu w porównaniu z chemioterapią. W żadnym ze znalezionych badań nie zostały opublikowane wyniki. Badanie NCT05727176 zostało przeprowadzone również w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących futibatynibu/Lytgobi we wskazaniu: miejscowo zaawansowany albo przerzutowy rak dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2) u osób dorosłych, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.09.2023 r., a zaktualizowano 17.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym a bo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Futibatynib/Lytgobi	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator		brak ograniczeń
Punkty końcowe		brak ograniczeń
Typ badań		poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego TAS-120-101, produktu leczniczego Lytgobi.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badanie jednoramienne TAS – 120 – 101 <u>Źródło finansowania:</u> PCI Pharma Services (Millmount Healthcare Limited) NCT02052778	<ul style="list-style-type: none"> – fazy I/II – wieloośrodkowe – jednoramienne – otwartej próby (ang. <i>open-label</i>) mediana czasu obserwacji: 11,76 miesiąca	Dorośli pacjenci z potwierdzonym, zaawansowanym lub przerzutowym wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych, z fuzją lub rearanżacją FGFR2 Liczba pacjentów: 103 Wiek (N): – <65 lat: 80 – > 65 lat: 23 – Mediana wieku: 58,0 lat Płeć (N): – Kobiety: 58 – Mężczyźni: 45 Rasa (N): – Kaukaska: 51 – Czarna lub Afroamerykańska: 8 – Azjatycka/Orientalna: 30 – Inne: 14	Interwencja: Dawka futibatynibu wynosi 20 mg (5 x 4 mg lub 1 x 20 mg tabletki/i QD). Futibatynib miał być podawany jako codzienny, ciągły, 21-dniowy cykl leczenia. Komparator: Brak	<u>Pierwszorzędowy:</u> – Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i> , ORR) <u>Pozostałe (wybrane):</u> – Całkowite przeżycie (ang. <i>Overall Survival</i> , OS) – Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> , PFS) – Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> , DOR) – Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> , DCR)

QD – dawka przyjmowana raz dziennie, codziennie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf, s. 57; s. 61; s. 66 [dostęp: 29.09.2023]

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie badania.	4.1 Wskazania do stosowania: „Do stosowania u dorosłych pacjentów”.
Pacjenci z diagnozą histopatologiczną potwierdzającą nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, który nie kwalifikuje się do przeszczepu	4.1 Wskazania do stosowania: „Stosowanie produktu leczniczego Lytgobi w monoterapii jest wskazane ... z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. <i>fibroblast growth factor receptor 2</i> , FGFR2), z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego”.
Pacjent z potwierdzoną fuzją lub rearanżacją FGFR2 na podstawie poniższych badań: <ul style="list-style-type: none"> • Badanie przeprowadzone przez Foundation Medicine w ramach wstępnego badania przesiewowego lub wcześniejsze badanie przeprowadzone przez Foundation Medicine; • Lokalne testy laboratoryjne wykorzystujące sekwencjonowanie nowej generacji [NGS], fluorescencyjną hybrydyzację in situ [FISH] lub inne testy zdolne do określenia fuzji genów FGFR2 lub innych rearanżacji FGFR2 w tkankach guza lub z krążącego DNA guza (ctDNA). 	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Obecność fuzji lub rearanżacji genu FGFR2 powinna zostać potwierdzona odpowiednim testem diagnostycznym przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Lytgobi”.
Pacjenci po leczeniu co najmniej 1 linią terapii systemowej GEM/CIS.	4.1 Wskazania do stosowania: „Stosowanie produktu leczniczego Lytgobi w monoterapii jest wskazane ... z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego”. 5.1 Właściwości farmakodynamiczne <i>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</i> : „U wszystkich pacjentów zastosowano wcześniej schemat leczenia oparty na związkach platyny, w tym u 91% zastosowano wcześniej gemcytabinę/cisplatynę”.
Choroba możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1.	Brak odniesienia w ChPL
Wynik ECOG PS 0 lub 1.	5.1 Właściwości farmakodynamiczne <i>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</i> : „U wszystkich pacjentów (100%) stan sprawności według skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (46,6 %) lub 1 (53,4 %)”.
Pacjenci będący w stanie przyjmować lek doustnie (np. bez rurki do karmienia)	Brak odniesienia w ChPL
Pacjent posiada odpowiednią czynność narządów określoną na podstawie poniższych kryteriów” <ul style="list-style-type: none"> • Klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min • Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) ≤ 3 x GGN, jeśli występują przerzuty do wątroby to: aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) ≤ 5 x GGN. • Bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN) • Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>, INR) $< 1,3$ (lub $< 3,0$ przy stosowaniu leków przeciwzakrzepowych) 	Brak odniesienia w ChPL
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	

Historia i/lub obecne dowody klinicznie zmian homeostazy wapniowo – fosforowej niezwiązanych z nowotworem.	Brak odniesienia w ChPL
Historia i/lub obecne dowody klinicznie istotnej ektopowej mineralizacji / zwapnienia	Brak odniesienia w ChPL
Historia i/lub obecne dowody klinicznie istotnych zaburzeń siatkówki potwierdzone badaniem siatkówki	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Badanie okulistyczne powinno zostać przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 6 tygodni i w trybie pilnym w dowolnym momencie pod kątem objawów dotyczących widzenia”.
Historia i/lub obecne, poważne, niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu serca	Brak odniesienia w ChPL
Skorygowany odstęp QT Fridericia (QTcF) > 470 ms w EKG wykonanym podczas badania przesiewowego	Brak odniesienia w ChPL
Jakikolwiek badany środek otrzymany w ciągu 5 okresów półtrwania leku lub 4 tygodni, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. Jednoczesny udział w badaniu obserwacyjnym może być dozwolony po dokonaniu przeglądu przez Monitora Medycznego Sponsora.	Brak odniesienia w ChPL
Radioterapia rozszerzonego pola w ciągu 4 tygodni przed lub radioterapia ograniczonego pola w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki futibatynibu.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci poddani terapii lokoregionalnej, np. przetętniczej chemoembolizacji (TACE), selektywnej radioterapii wewnętrznej (SIRT) lub ablacji w ciągu 4 tygodni. Jakakolwiek niebadawcza terapia przeciwnowotworowa w ciągu 3 tygodni przed podaniem futibatynibu lub brak ustąpienia skutków ubocznych takiej terapii przed podaniem futibatynibu (mitomycyna w ciągu ostatnich 5 tygodni); terapia celowana lub immunoterapia w ciągu 3 tygodni lub w ciągu 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich jest krótszy.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów aktywności cytochromu CYP3A/glikoproteiny P, ponieważ może to zwiększyć stężenie futibatynibu w osoczu”.
Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci z wcześniejszą terapią ukierunkowaną na FGFR	Brak odniesienia w ChPL
Poważna choroba lub stan medyczny, w tym m.in.: potwierdzone przerzuty do mózgu (z wyłączeniem pierwotnych guzów mózgu), chyba że pacjent był stabilny klinicznie przez ≥ 1 miesiąc.	Brak odniesienia w ChPL

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.09.2023] i ChPL Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 20.09.2023]

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w EPAR Lytgobi są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Szczególnie kryteria wykluczenia/monitorowania leczenia, dotyczące wszelkich zabiegów, operacji i chorób są precyzyjnie przedstawione w EPAR Lytgobi. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w EPAR Lytgobi. Dokładne porównanie między badaniem rejestracyjnym, a Charakterystyką Produktu Leczniczego nie zostało wykonane, ze względu na to, że nie odnaleziono protokołu badania ani publikacji opisującej główne badanie rejestracyjne.

5.5 Ocena jakości badań

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

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem skali NICE.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **TAS-120-101**.

Tabela 11. Ocena jakości badań wg NICE

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego **TAS-120-101** z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 5/8 punktów.

5.5.2 Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

5.5.3 Opis punktów końcowych

Śmiertelność:

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy.

Jakość życia: Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs) – drugorzędowy punkt końcowy.

Wyleczenie:

- Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; wyleczenie w postaci odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR) stanowiło część składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).

Zastępcze punkty końcowe:

- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – definiowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) zgodnie z RECIST 1.1.
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od daty podania pierwszej dawki do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi do daty obiektywnej progresji lub śmierci.
- Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR); drugorzędowy punkt końcowy.

Bezpieczeństwo:

- Ocena bezpieczeństwa i tolerancji futibatynibu w fazie I i II badania.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Lytgobi.

-
- W trakcie badania wprowadzono łącznie 9 poprawek w protokole badania, które dotyczyły m.in. aktualizacji kryteriów włączenia do badania.
 - Duży odsetek danych w opisie PFS, OS i DoR był oceniany, co mogło wpłynąć na wiarygodność wyników uzyskanych w badaniu.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie I/II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 11,76 miesiąca).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi, których wynik został uznany przez badaczy za niemiarodajny ze względu na samą konstrukcję badania (brak komparatora).
- Brak definicji oceny przeżycia całkowitego (OS) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR) w opisie badania.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Części składowe punktu końcowego ORR – częściowa odpowiedź (PR) oraz całkowita odpowiedź (CR) nie zostały wyjaśnione.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to wiarygodne oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego.
- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Lytgobi oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy I/II TAS-120-101, w wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego.

Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Badanie TAS-120-101 oceniono na 5/8 punktów.

Głównym ograniczeniem badania rejestracyjnego jest brak komparatora oraz brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Lytgobi. Dodatkowymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania jest brak wyjaśnienia CR oraz PR, będących składowymi ORR, który był pierwszorzędnym punktem końcowym.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne TAS-120-101

Skuteczność Lytgobi oceniano w wielośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu fazy I/II z udziałem pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2.

Analiza przeżycia, OS

W momencie odcięcia danych (01 października 2020 r.) 40 pacjentów (38,8%) zmarło, a 63 pacjentów (61,2%) zostało ocenianych. Spośród 63 ocenianych pacjentów 31 pacjentów przerwało leczenie a 32 dalej żyło. Mediana OS wyniosła 21,7 miesiąca (95% CI: 14,5; niemożliwe do oszacowania [NE, *not estimable*]). Wskaźniki OS po 6 i 12 miesiącach wyniosły odpowiednio 88,1% oraz 72,2%. Do daty odcięcia danych każdy z pacjentów podlegał obserwacji.

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

Analiza jakości życia

Analizy jakości życia w badaniu rejestracyjnym dokonano na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs) przyjmujących futibatynib. Ze względu na jednoramienny schemat badania opis tych wyników nie został zawarty w EPAR produktu leczniczego.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Przeżycie wolne od progresji, PFS

Według niezależnego przeglądu, w momencie odcięcia danych (01 października 2020 r.) 64 (62,1%) pacjentów doświadczyło zdarzenia PFS (tj. progresji choroby lub zgonu), a 39 (37,9%) zostało ocenianych (20 z ocenianych pacjentów kontynuowało leczenie badane w momencie odcięcia danych). Mediana PFS wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 6,9; 13,1). Po 6 i 12 miesiącach odsetek pacjentów wolnych od progresji wynosił odpowiednio 66,1% i 40,0%.

Podobnie jak w przypadku OS, wiarygodna interpretacja tego punktu końcowego wydaje się być niemożliwa ze względu na jednoramienny schemat badania oraz możliwy, korzystny wpływ rearanżacji lub fuzji FGFR2 na efekt leczenia.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych, ORR

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie według niezależnej komisji (ang. *Independent Review Comitee*, IRC), faza I/II badania

	Populacja leczona futibatynibem (N=103); n (%)
Odpowiedź całkowita, CR	1 (1,0)
Odpowiedź częściowa, PR	42 (40,8)
Choroba stabilna, SD	42 (40,8)
Choroba progresująca, PD	16 (15,5)
Niepotwierdzona CR lub PR	7 (6,8)
ORR (95% CI)	43 (95% CI: 32,1; 51,9)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf, s. 67 [dostęp: 29.09.2023]

Jeden pacjent wykazał odpowiedź całkowitą na leczenie. Posiadał on jedną zmianę węzłową, która okazała się ujemna w padaniu PET-CT. Na podstawie RECIST 1.1 całkowity zanik jest wymagany do zakwalifikowania odpowiedzi jako całkowitej.

W ramach dalszej wstępnie określonej analizy wrażliwości, pierwszorzędowy punkt końcowy ORR według IRC został również oceniony w oparciu o zestaw analizy okołoprotokołowej. Potwierdzony przez IRC, ORR wynosił 43,0% (95% CI: 33,1; 53,3), w tym 42 pacjentów z PR i 1 pacjent z CR.

Czas trwania odpowiedzi, DOR

W momencie odcięcia danych 42 z 43 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na futibatynib, było obserwowanych przez co najmniej 6 miesięcy po początkowej odpowiedzi (mediana 11,76 miesiąca). Jeden pacjent był obserwowany przez mniej niż 6 miesięcy od wystąpienia odpowiedzi. Czas obserwacji tego pacjenta od momentu wystąpienia odpowiedzi wynosił 4,60 miesiąca w dniu odcięcia danych, a leczenie było w toku.

W dniu odcięcia danych mediana DOR według analizy Kaplana-Meiera dla 43 pacjentów z odpowiedzią wynosiła 9,69 miesiąca (95% CI: 7,62, 17,05). Dokładne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Dane dotyczące czasu do uzyskania odpowiedzi oraz czasu trwania odpowiedzi według niezależnej komisji ds. przeglądu. Data odcięcia danych: 01 października 2020 (faza II badania)

	Populacja leczona futibatynibem (N=43); n (%)
DOR (miesiące) <ul style="list-style-type: none">• N• Średnia (SD)• Mediana* (min, max)• Analiza Kaplana-Meiera – Mediana (95% CI)	<ul style="list-style-type: none">• 43• 8.35 (4,401)• 7.56 (2,1; 22,5)• 9.69 (7,62;17,05)
TTR (miesiące) <ul style="list-style-type: none">• N• Średnia (SD)• Mediana* (min,max)	<ul style="list-style-type: none">• 43• 2,63 (1,659)• 2,50 (0,7; 7,4)
Liczba pacjentów z czasem trwania odpowiedzi wynoszącym co najmniej (%): <ul style="list-style-type: none">• 3 miesiące• 6 miesięcy• 12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none">• 42 (97,7)• 31 (72,1)• 6 (14,0)
Pacjenci z trwającą \geq 4 miesiące odpowiedzią**	15 (34,9)
Pacjenci z trwającą \geq 6 miesięcy odpowiedzią**	13 (30,2)

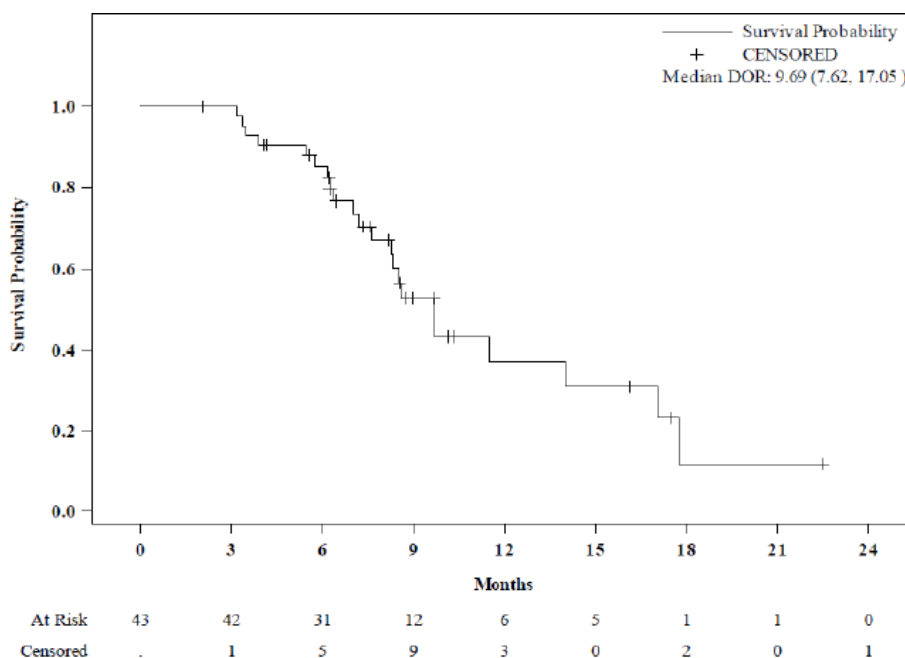
SD – odchylenie standardowe; CI – przedział ufności, TTR – czas do uzyskania odpowiedzi

* Mediana pochodzi z jednozmiennych statystyk opisowych

** Pacjenci z trwającą odpowiedzią składają się z pacjentów, u których nie wystąpiła progresja ani nie rozpoczęto innej terapii przeciwnowotworowej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf, s. 69 [dostęp: 01.10.2023]

Wykres Kaplana-Meiera dla DOR przedstawiono poniżej. Większość pacjentów z odpowiedzią (31 [72,1%] pacjentów) miała DOR \geq 6 miesięcy. Piętnastu pacjentów miało trwającą odpowiedź wynoszącą co najmniej 4 miesiące w dniu odcięcia danych; 10 z tych 15 pacjentów miało trwającą odpowiedź i nie osiągnęło jeszcze mediany 9,69 miesiąca w momencie odcięcia danych.



Rysunek 1. Szacunki Kaplana-Meiera dotyczące czasu trwania odpowiedzi (95% CI) (data odcięcia danych: 01 października 2020 r.)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf, s. 70 [dostęp: 01.10.2023]

Wskaźnik kontroli choroby, DCR

Według IRC wskaźnik kontroli choroby DCR, czyli odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie lub ustabilizowanie choroby wyniósł 82,5% (95% CI: 73,8; 89,3).

Ze względu na jednoramienny charakter badania (ang. *single-arm trials*, SAT) ten punkt końcowy nie może być wykorzystany do określenia efektywności produktu leczniczego.

Komentarz Analityków:

Z uwagi na wysoką liczbę ocenianych pacjentów poniżej wyjaśniono zasady cenzurowania na podstawie EPAR Lytgobi, dla punktów końcowych PFS oraz DOR.

Tabela 14. Tabela przedstawiająca zasady cenzurowania dla punktów DOR oraz PFS

Numer	Sytuacja	Data końcowa	Rezultat
1	Udokumentowane PD pomiędzy zaplanowanymi wizytami ^a	Data pierwszej oceny serii badań determinujących PD	Zdarzenie PFS
2	Zgon podczas badania przy braku PD ^a	Data zgonu	Zdarzenie PFS
3	Pacjenci w trakcie leczenia bez PD w momencie odcięcia danych ^b	Data ostatniej oceny guza ^c	Ocenzurowano
4	Przerwanie leczenia z przyczyn innych niż PD lub zgon oraz brak wyjściowej oceny guza.	Data pierwszej dawki	Ocenzurowano
5	Przerwanie leczenia z powodu innego niż PD lub zgon z wyjściową oceną guza.	Data ostatniej oceny guza	Ocenzurowano
6	Nowe leczenie przeciwnowotworowe rozpoczęte przed PD lub zgonem	Data ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem nowego leczenia ^c	Ocenzurowano
7	Zgon lub PD po dwóch lub więcej pominiętych ocen guza ^d	Data poprzedniej oceny guza (przed pominięciem) ^c	Ocenzurowano
8	Brak wstępnej oceny guza lub nieczytelne wyniki, ale czytelna ocena guza po ocenie wstępnej	Data pierwszej dawki	Ocenzurowano

PD – progressive disease, choroba postępująca.

PFS – progression free survival, przeżycie wolne od progresji.

^a Jeśli udokumentowana PD i/lub zgon wystąpią po podaniu ostatniej dawki, są one liczone jako zdarzenie PFS, o ile PD i/lub zgon wystąpią w ciągu 21 dni od daty podania ostatniej dawki badanego leku i pod warunkiem, że nie narusza to innych zasad cenzurowania (np. rozpoczęcie

nowej terapii przeciwnowotworowej przed PD lub zgonem). W przeciwnym razie pacjent zostanie oceniany w dniu ostatniej oceny guza przed datą podania ostatniej dawki.

^b W przypadku analizy PFS data ostatniej oceny guza odnosi się do daty ostatniej odpowiedniej oceny guza – odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR), progresji choroby (PD).

^c Odnosi się do pacjentów, którzy nadal otrzymywali badany produkt leczniczy w momencie odcięcia danych.

^d Dwie lub więcej pominiętych ocen guza definiuje się jako czas trwania jednego z następujących dwóch cykli dłuższy niż 2 cykle przez pierwsze 6 miesięcy leczenia lub później 3: czas trwania między dwiema kolejnymi ocenami guza; czas trwania między ostatnią oceną guza a zgonem lub PD.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 62 [dostęp: 09.11.2023].

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Profil bezpieczeństwa futibatynibu stosowanego w monoterapii we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 pochodzi z kluczowego badania TAS-120-101, dotyczącego zwiększenia dawki oraz z drugiej fazy tego badania, dotyczącej ustalenia docelowego wskazania oraz dawkowania.

Jako informacje uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa wykorzystano dane dotyczące pacjentów ze wszystkimi guzami litymi, leczonych dowolną dawką w badaniu TAS-120-101 oraz dane z japońskiego badania 10059010 (dose escalation and expansion).

Główne badanie (TAS-120-101) obejmowało dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące od łącznie 145 pacjentów (Safety Data Group 1, SDG1). Spośród nich 42 pacjentów pochodziło z fazy I badania, mającej na celu ustalenie odpowiedniej dawki, a 103 pacjentów pochodziło z II fazy badania, mającej na celu ustalenie docelowego wskazania oraz dawkowania. Pacjenci ci przyjmowali futibatynib w dawce 20 mg QD.

Dodatkowo dane dotyczące bezpieczeństwa pozyskano od 469 pacjentów (Safety Data Group 2, SDG2) ze wszystkimi guzami litymi (*Any Tumor Type*), wśród których 318 przyjmowało futibatynib w dawce 20 mg QD.

Wszyscy pacjenci z SDG1 doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE). TEAE stopnia ≥ 3 zgłoszono u 76,6% pacjentów w SDG1 oraz u 67,7% w SDG2.

Mediana czasu trwania leczenia w SDG1 wyniosła 8,87 miesiąca, z względną intensywnością dawki 84,8%. Blisko 65% pacjentów (N=92) było leczonych przez okres ≥ 6 miesięcy, podczas gdy 23,4% (N=34) było leczonych przez okres ≥ 12 miesięcy. W momencie daty odcięcia danych, 22,1% (N=32) pacjentów nadal otrzymywało leczenie w postaci badanego produktu, podczas gdy 77,9% (N=113) przerwało leczenie. Głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby (u 66,9% pacjentów, N=97). Ponad 5% pacjentów (N=8) przerwało leczenie z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych, a blisko 3% pacjentów (N=4) przerwało leczenie z powodu wycofania zgody lub na decyzję Badacza.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Najczęstsze zaobserwowane zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, związane z leczeniem

	SDG1	SDG2	
	20 mg QD (N=145)	20 mg QD (N=318)	Dowolna dawka (N=469)
Hiperfosfatemia	39	72	85
Hiponatremia	11	21	30
Hipofosfatemia	10	15	22
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	9	25	30
Anemia	8	19	31
Zmniejszenie wagi ciała	5	5	7
Podwyższone stężenie fosfatazy we krwi	5	7	11
Zmniejszenie apetytu	3	8	11
Hiperkalcemia	3	5	9
Bóle pleców	3	3	3
Infekcje układu moczowego	3	4	6

	SDG1	SDG2	
	20 mg QD (N=145)	20 mg QD (N=318)	Dowolna dawka (N=469)
Ostra gorączka	1	3	5
Zawroty głowy	1	2	2

Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Lytgobi, s.87 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.09.2023]

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w SDG1 wystąpiły u 7 pacjentów oraz u 27 pacjentów w SDG2. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane przez Badaczy jako związane z leczeniem.

W SDG1 oraz SDG2 częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była zbliżona. Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) związane z leczeniem zgłoszono u 99 pacjentów z SDG1 oraz u 201 pacjentów z SDG2.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były hiperfosfatemia (89,7%), choroby paznokci (44,1%), zaparcie (37,2%), łysienie (35,2%), biegunka (33,8%), suchość w jamie ustnej (31,0%), zmęczenie (31,0%), mdłości (28,3%), suchość skóry (27,6%), zwiększenie aktywności AspAT (26,9%), ból brzucha (24,8%), zapalenie jamy ustnej (24,8%), wymioty (23,4%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (22,8%), ból stawów (21,4%), zmniejszenie łaknienia (20,0%).

Najczęstszymi ciężkimi reakcjami niepożądanymi były niedrożność jelit (1,4%) i migrena (1,4%).

Stałe przerwanie udziału w badaniu ze względu na reakcje niepożądane zgłoszono u 7,6% pacjentów; najczęstszą reakcją niepożądaną prowadzącą do przerwania dawkowania było zapalenie jamy ustnej (1,4%), wszystkie inne reakcje niepożądane wystąpiły jednokrotnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 16. Reakcje niepożądane obserwowane w wskazanej populacji w badaniu TAS-120-101 (N=145) – częstość występowania zgłaszana na podstawie częstości występowania zdarzeń związanych z leczeniem

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Opaczne odczuwanie smaku
	Często	Migrena
Zaburzenia oka	Bardzo często	Suchość oczu
	Często	Surowicze odwarstwienie siatkówki ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperfosfatemia
		Oslabienie łaknienia
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej
		Biegunka
		Nudności
		Zaparcia
		Suchość jamy ustnej
		Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Zaburzenia paznokci ^b
		Suchość skóry
		Wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
		Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

^a W tym surowicze odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, płyn podsiatkówkowy, choroba naczyniówkowo-siatkówkowa (chorioretinopatia) oraz zwyrodnienie plamki

^b W tym toksyczny wpływ na paznokcie, ból łożyska paznokcia, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienie paznokci, dystrofia paznokci, przerost paznokci, zakażenie paznokci, zabarwienie paznokci, ból paznokci, łamliwość paznokci, oddzielenie się paznokcia od łożyska, całkowite wypadnięcie paznokcia, grzybica paznokci i zanokcica

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf, s. 9 [dostęp: 21.09.2023]

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁸, na dzień 17.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Lytgobi.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁹ na dzień 17.01.2024 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lytgobi. Zidentyfikowano 22 przypadki zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”), z czego 13 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 6 zgonów). Wyszukiwanie ograniczono jedynie do badanego wskazania oraz substancji leczniczej. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (14 przypadków);
- zaburzeń żołądka i jelit (13 przypadków);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (10 przypadków);
- zaburzeń układu nerwowego (8 przypadków).

W bazie EudraVigilance²⁰ na dzień 17.01.2024 r. odnotowano 5 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej futibatynib i dotyczyły one przede wszystkim zaburzeń ze strony układu nerwowego (3 przypadki).

W bazie VigiAccess²¹ prowadzonej przez WHO, do dnia 17.01.2024 r. odnotowano 41 przypadków działań niepożądanych dla substancji czynnej futibatynib. Wyniki wyszukiwania dotyczą zdarzeń niepożądanych odnotowanych u pacjentów mogących chorować również na inne choroby. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia żołądka i jelit (18), w tym: biegunka (8), wymioty (7), nudności (7);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (15), w tym: śmierć (4), przewlekłe zmęczenie, astenia (4), zmęczenie (3).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności klinicznej:

Drugorzędowe punkty końcowe, takie jak PFS, OS, DCR nie zostały zinterpretowane, ze względu na jednoramienny schemat badania oraz możliwy, korzystny wpływ rearanżacji lub fuzji FGFR2 na efekt leczenia.

Jeden pacjent wykazał odpowiedź całkowitą na leczenie. W ramach dalszej wstępnie określonej analizy wrażliwości, pierwszorzędowy punkt końcowy, ORR według IRC został również oceniony w oparciu o zestaw analizy okołoprotokółowej. Potwierdzony przez IRC, ORR wynosił 43,0% (95% CI: 33,1; 53,3), w tym 42 pacjentów z PR i 1 pacjent z CR.

W momencie odcięcia danych 42 z 43 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na futibatynib, było obserwowanych przez co najmniej 6 miesięcy po początkowej odpowiedzi (mediana 11,76 miesiąca). W dniu odcięcia danych mediana DOR według analizy Kaplana-Meiera dla 43 pacjentów z odpowiedzią wynosiła 9,69 miesiąca (95% CI: 7,62, 17,05).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Profil bezpieczeństwa futibatynibu stosowanego w monoterapii we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 pochodzi z kluczowego badania TAS-120-101,

¹⁸ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [data dostępu 17.01.2024].

¹⁹ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu 17.01.2024].

²⁰ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 17.01.2024].

²¹ <https://vigiaccess.org/> [data dostępu 17.01.2024].

dotyczącego zwiększenia dawki oraz z drugiej fazy tego badania, dotyczącej ustalenia docelowego wskazania oraz dawkowania. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły od pacjentów ze wszystkimi guzami litymi, leczonych dowolną dawką w badaniu TAS-120-101. Wszyscy pacjenci z SDG1 doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE). TEAE stopnia ≥ 3 zgłoszono u 76,6% pacjentów w SDG1 oraz u 67,7% w SDG2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w SDG1 wystąpiły u 7 pacjentów oraz u 27 pacjentów w SDG2. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane przez Badaczy jako związane z leczeniem.

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

Komentarz Analityków:

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Lytgobi oraz wytycznymi klinicznymi, technologią komparatywną dla ocenianej jest schemat FOLFOX, stosowany w 2. lub kolejnej linii leczenia oraz refundowany w Polsce. Analitycy Agencji postanowili więc przedstawić wyniki skuteczności i bezpieczeństwa schematu FOLFOX u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, na podstawie przeprowadzonego badania III fazy ABC-06 opisanym przez A. Lamarca²².

W badaniu wzięło udział 162 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej FOLFOX oraz leczenia opierającego się na aktywnej kontroli objawów (ang. *active symptom control*, ASC) oraz do grupy, w której leczenie opierało się jedynie na aktywnej kontroli objawów. Aktywna kontrola objawów polegała na wczesnej identyfikacji i leczeniu powikłań związanych z drogami żółciowymi oraz leczeniu objawów związanych z nowotworem, w tym drenażu żółci, podawaniu antybiotyków, znieczuleniu, podawaniu sterydów, leków przeciwwymiotnych, innym leczeniu paliatywnym w celu kontroli objawów, paliatywnej radioterapii i transfuzji produktów krwiopochodnych. Leczenie FOLFOX składało się z oksaliplatyny w dawce 85 mg/m², kwasu folinowego w dawce 175 mg lub 350 mg oraz 5-Fluorouracylu w dawce 2400 mg/m², w postaci ciągłego wlewu trwającego 46 godzin co 2 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite. Mediana czasu obserwacji wyniosła 21,7 miesiąca (17,2–30,8 miesiąca). Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 6,2 miesiąca (95% CI: 5,4; 7,6 miesiąca) w grupie FOLFOX w porównaniu z 5,3 miesiąca (95% CI: 4,1; 5,8 miesiąca) w grupie samej aktywnej kontroli objawów (skorygowany współczynnik ryzyka [HR] = 0,69, 95% CI: 0,50;0,97, p = 0,031). Całkowity wskaźnik przeżycia pacjentów po 6 i 12 miesiącach wynosił odpowiednio 50,6% oraz 35,5% w grupie leczonej schematem FOLFOX + ASC, w porównaniu z 25,9% oraz 11,4% w grupie leczonej ASC.

W grupie FOLFOX mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 4,0 miesiące (95% CI: 3,2; 5,0 miesiące), przy wskaźnikach 3, 6 i 12 miesięcy wynoszących 66,7%, 32,1% i 8,6%. Obiektywną odpowiedź zaobserwowano u czterech pacjentów (5%), a pełną odpowiedź u jednego. U dodatkowych 23 pacjentów (28%) choroba była stabilna, co dało wskaźnik kontroli choroby na poziomie 33%.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranego komparatora.

Tabela 17. Zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji i wybranego komparatora

Wybrane wyniki skuteczności	Lytgobi	FOLFOX
Mediana czasu obserwacji [miesiące]	11,76	21,7
OS [miesiące] (95% CI)	21,7 (14,5; NE ^a)	6,2 (5,4; 7,6)
PFS [miesiące] (95% CI)	9 (6,9; 13,1)	4,0 (3,2; 5,0)
CR, n (%)	1 (1%)	1 (1,25%)

^aNE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*)

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , niezależnie od ich przyczyny, zgłoszono u 69% pacjentów w grupie otrzymującej FOLFOX i u 52% w grupie otrzymującej wyłącznie aktywną kontrolę objawów. Zdarzenia stopnia ≥ 3 , związane z chemioterapią w grupie FOLFOX wystąpiły u 28% (najczęściej: zmęczenie u 11%, neutropenia u 10%, zakażenie u 7%), zdarzenia stopnia 4. u 6% (neutropenia u 2%, infekcja u 1%, gorączka neutropeniczna u 1% i zawał mięśnia sercowego u 1%) oraz zdarzenia stopnia 5. u 4% (po jednym zgonie z powodu zakażenia, ostrego uszkodzenia nerek i neutropenii z gorączką). Leczenie przerwano u 10 pacjentów (12%) w grupie FOLFOX z powodu nieakceptowalnej toksyczności.

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

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

Z uwagi na brak możliwości interpretacji istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak PFS oraz OS, przez prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby oraz przy jednoczesnym braku grupy kontrolnej, postanowiono odstąpić od modelowania. Jedyne punkty końcowe, których wyniki zostały dokładnie opisane w badaniu są surogatami.

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecaną dawką początkową jest dawka 20 mg futibatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.”
- Koszt terapii produktem leczniczym Lytgobi został wyliczony dla 1 roku przyjmowania.
- Na czas pobierania danych z bazy Drugs.com tj. 17.01.2024 r., dane o cenie leku Lytgobi były dostępne dla 3 wariantów dawkowania. Zgodnie z ChPL Lytgobi przyjęto cenę dla dawki 20 mg/dobę.
- Do przeliczenia ceny z dolara na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 26.09.2023 r. wynoszącego 4.0358 PLN za USD (Tabela nr 199/A/NBP/2023 z dnia 16.01.2024 r.).
- Ze względu na to, że wg EPAR Lytgobi najczęściej wykorzystywaną metodą badania genetycznego w kierunku mutacji IDH1 jest metoda NGS²³, postanowiono uwzględnić dodatkowy koszt tego badania. Metoda NGS jest objęta refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych, w tym we wskazaniu ocenianym w ramach niniejszego opracowania - zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Za cenę badania przyjęto wartość punktową produktu rozliczeniowego: Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005003) w wysokości 2 434 pkt. Przyjmując, że 1 pkt wynosi ok. 1 PLN, cena za badanie genetyczne wyniesie 2 434 PLN. Na podstawie EPAR Lytgobi przyjęto, że rearanżacja lub fuzja FGFR2 występuje u ok. 10% (dolna granica przedziału) do 16% (górną granicę przedziału) pacjentów z wewnątrztrętrowym rakiem dróg żółciowych, co równa się średnio 13% pozytywnych wyników testów na obecność mutacji. Jednakże we wpływie na budżet, należy również uwzględnić ilość wykonanych testów z wynikiem negatywnym. Zgodnie z obliczeniami dodatkowe obciążenie finansowe dla płatnika publicznego wynosić będzie ok. 20 000 zł jako koszt jednego pozytywnego wyniku badania genetycznego.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 18. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,0358	Tabela nr 011/A/NBP z dnia 16.01.2024 r. ²⁴
Dawka zalecana na podanie [mg]	20	ChPL Lytgobi
Liczba tabletek zalecana na podanie [szt.]	5	ChPL Lytgobi
Cena za 1 mg [PLN]	184,9	Portal drugs.com z dnia 17.01.2024 r. ²⁵
Dodatkowe obciążenie płatnika publicznego za koszt pozytywnego wyniku badania genetycznego [PLN]	20 000	Obliczenia własne AOTMiT

²³ EPAR Lytgobi, s.11: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.10.2023]

²⁴ Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 16.01.2024 r. <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 17.01.2024].

²⁵ <https://www.drugs.com/price-guide/lytgobi> [dostęp: 17.01.2024]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Tabela 19. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

	Dawka dobową [mg]	Dawka roczną [mg]	Dawka dobową koszt [PLN]	Dawka roczną koszt [PLN]	Koszt roczny z uwzględnieniem kosztów badania genetycznego [PLN]
Dawka zalecana	20	7 300	3 698,45	1 349 770	1 369 770

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz Analityków:

Według odnalezionych wytycznych wyłoniono komparator w warunkach polskich. Za terapię opcjonalną przyjęto terapię FOLFOX, która jest obecnie stosowaną i refundowaną metodą leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych. W jej skład wchodzi 3 substancje czynne: fluorouracyl, oksaliplatyna oraz kwas folinowy. Koszty dla ww. komparatora oszacowano w celu zestawienia z kosztami ocenianej interwencji.

Założenia dla komparatora

- Dawkowanie określono na podstawie publikacji Lamarca 2021²⁶: oksaliplatyna 85 mg/m², kwas folinowy 175 mg oraz fluorouracyl 400 mg/m² przyjmowane w 1. Dniu 1 cyklu. Maksymalna liczba cykli dla jednego pacjenta wynosi 12.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).

Oszacowanie kosztów schematu FOLFOX wykonano zgodnie z cenami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r.²⁷ dla oksaliplatyny, kwasu folinowego oraz fluorouracylu. Wariant ten należy traktować jako maksymalny dla podanej ceny.

Dane wejściowe dla komparatora:

Tabela 20. Dane wejściowe – komparator wyłoniony dla warunków polskich

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka oksaliplatyny zalecana na podanie [mg]	154,7	A. Lamarca 2021 Obwieszczenie MZ z dnia 11.12.2023 r.
Dawka kwasu folinowego zalecana na podanie [mg]	175	
Dawka fluorouracylu zalecana na podanie [mg]	728	
Liczba cykli	12	
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	
Cena za 1 mg – oksaliplatyna [PLN]	0,65	
Cena za 1 mg – kwas folinowy [PLN]	0,34	
Cena za 1 mg – fluorouracyl [PLN]	0,013	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

²⁶ A. Lamarca et. Al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial; Lancet Oncol 2021; 22: 690–701

²⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 16.01.2024].

Tabela 21. Oszacowanie kosztów komparatora wyłonionego dla warunków polskich

	<i>Dawka na 1 podanie [mg]</i>	<i>Liczba cykli w roku</i>	<i>Dawka roczna [mg]</i>	<i>Koszt dawki rocznej [PLN]</i>
<i>Dawka zalecana oksaliplatyny</i>	154,7	12	1 856,4	1 211,49
<i>Dawka zalecana kwasu folinowego</i>	175	12	2 100	718,83
<i>Dawka zalecana fluorouracylu</i>	728	12	8 736	115,14
<i>Terapia FOLFOX</i>	-	12	-	2 045,46

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Terapia FOLFOX składa się z 3 substancji czynnych. Według informacji zawartych w wytycznych klinicznych jest obecnie zalecaną oraz jedną z dwóch refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce. Koszt 12 cykli terapii FOLFOX, według obliczeń Analityków Agencji wyniósł ok. 2 000 zł, podczas gdy koszt terapii futibatynibem w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem kosztów badania genetycznego oszacowany został na ok. 1 400 000 PLN, czyli ok. 700 razy więcej.

7.3. Model farmakoekonomiczny

Z uwagi na brak możliwości wiarygodnej interpretacji istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak PFS oraz OS, przez prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby oraz przy jednoczesnym braku grupy kontrolnej, postanowiono odstąpić od modelowania. Jedyne punkty końcowe, których wyniki zostały dokładnie opisane w badaniu są surogatami.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Lytgobi we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2, z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.09.2023 roku, a zaktualizowano w dniu 17.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

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

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

W wyniku przeszukiwania wolnotekstowego oraz stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono jedną publikację dotyczącą kosztu futibatynibu w Stanach Zjednoczonych²⁸.

Jak podaje publikacja, futibatynib jest jednym z droższych inhibitorów kinaz, zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Substancja lecznicza stosowana jest w leczeniu

²⁸ R.Roskoski Jr., Cost in the United States of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors used in the treatment of neoplastic and non-neoplastic diseases, *Pharmacological Research*, Volume 199, 2024, doi: 10.1016/j.phrs.2023.107036.

raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2. Dzienna dawka przyjęcia futibatynibu wynosi około 20 mg, jego miesięczny koszt wynosi ok 44 000 USD (177 575,2 PLN), a roczny sięga niemalże 530 000 USD (2 138 974)²⁹.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lytgobi (futibatynib) we wskazaniu w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2, z progresją po przynajmniej jednym rzucie wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.09.2023 r. (aktualizacji danych dokonano w dniu 17.01.2024 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego Lytgobi i futibatynib. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lytgobi

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11371	Zaawansowany rak dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 po leczeniu systemowym.	W trakcie	Przewiduje się, że temat będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów, zleceniodawców i zdrowia publicznego, aby zapewnić korzyści kliniczne, wyeliminować nierówności w stosowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS. Oczekiwana data publikacji oceny: 11.09.2024

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną w trakcie oceny w Wielkiej Brytanii.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

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

²⁹ Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 16.01.2024 r. <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp:17.01.2024].

Oszacowano roczny koszt leczenia technologią ocenianą oraz komparatorem, wyłonionym w warunkach polskich:

- ok. 1 370 000 PLN dla produktu leczniczego Lytgobi wraz z badaniem genetycznym;
- ok. 2 000 PLN dla terapii FOLFOX.

Inkrementalny koszt w horyzoncie rocznym w zaokrągleniu jest zbliżony do rocznego kosztu interwencji.

Nie oszacowano kosztów w horyzoncie dożywotnim, ponieważ odstępiono od interpretacji punktu końcowego PFS, ze względu na jednoramienny schemat badania i możliwy pozytywny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono jedną informację o trwającym procesie refundacyjnym w Wielkiej Brytanii. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w zagranicznych agencjach i organizacjach HTA.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- badanie I/II fazy
- badanie jednoramienne – brak komparatora
- badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji
- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 11,76 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji
- przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi, oraz ze względu na prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby, te punkty końcowe są niemożliwe do interpretacji.
- brak definicji oceny jakości życia (OS) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR) w opisie badania
- brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie
- wysoka liczba ocenianych pacjentów.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na brak wiarygodnych wyników analizy punktu końcowego PFS nie oszacowano liczby pacjentów w skali roku, ani w okresie stabilnym. Liczba nowych przypadków rocznie (30) jest niedoszacowana ze względu na niewystarczającą liczbę danych.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne TAS-120-101 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku oraz koszt wykonania badania genetycznego.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

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

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z fuzją lub rearanżacją FGFR2, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Całkowite przeżycie (ang. *Overall Survival*, OS); drugorzędowy punkt końcowy, który okazał się niemożliwy do zinterpretowania z uwagi na jednoramienny schemat badania oraz prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby.
- Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; wyleczenie w postaci odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR) stanowiło część składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy - definiowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) zgodnie z RECIST 1.1.
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od daty podania pierwszej dawki do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej), który okazał się niemożliwy do zinterpretowania z uwagi na jednoramienny schemat badania oraz prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby.
- Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem.
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi do daty obiektywnej progresji lub śmierci.
- Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR); drugorzędowy punkt końcowy.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Przeżycie wolne od progresji (PFS): oczekiwana mediana [miesiące]: 9

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Churi 2014	Churi CR. et al., Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications, PLoS One, 2014, 9(12):e115383.
Lamarca 2021	A. Lamarca et. al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial; Lancet Oncol 2021; 22: 690–701.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2022	Wytyczne ESMO 2022 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904699-3 [dostęp: 17.01.2024]
NCCN 2023	Wytyczne NCCN 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf [dostęp: 17.01.2024]
NICE 2022	Rekomendacja refundacyjna https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11371 [dostęp: 18.09.2023]
PTOK 2015	Wytyczne kliniczne PTOK 2015 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp: 17.01.2024]
Roskoski 2024	R.Roskoski Jr., Cost in the United States of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors used in the treatment of neoplastic and non-neoplastic diseases, Pharmacological Research, Volume 199, 2024, doi: 10.1016/j.phrs.2023.107036.
Pozostałe publikacje	
Biomedtracker	https://www.biomedtracker.com/ , dostęp: [01.09.2023 r.].
ChPL Lytgobi	ChPL Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.08.2023]
EPAR Lytgobi	EPAR Lytgobi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 29.08.2023].
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html [dostęp: 17.01.2024].
FDA (FAERS)	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 17.01.2024]
Globocan	https://gco.iarc.fr/tomorrow/en
Interna Szczeklika	Interna Szczeklika, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7 . [dostęp:31.08.2023].
King 2021	King, G., & Javle, M. (2021). <i>FGFR Inhibitors: Clinical Activity and Development in the Treatment of Cholangiocarcinoma</i> . <i>Current Oncology Reports</i> , 23(9). doi:10.1007/s11912-021-01100-3 [dostęp: 21.02.2024]
KRN	http://onkologia.org.pl/
NCT02052778	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02052778?term=futibatinib&cond=cholangiocarcinoma&draw=2&rank=4
NCT04093362	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093362?term=futibatinib&cond=cholangiocarcinoma&draw=2&rank=2
NCT05727176	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05727176?term=futibatinib&cond=cholangiocarcinoma&draw=2&rank=3
Obwieszczenie MZ	Załącznik nr 7 do Zarządzenia 1/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne [dostęp 01.09.2023]
Obwieszczenie MZ 11.12.2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 16.01.2024].
Opinia nr 108/2020	Opinia nr 108/2020 z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL_nr_1_08_2020_Opdivo_BIP.pdf
ORP nr 10/2022	ORP nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf
ORP nr 164/2021	ORP nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 r., https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_296_08112021_o_164_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf
ORP nr 218/2020	ORP nr 218/2020 z dnia 7 września 2020 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/ORP/U_36_283_07092020_o_218_Opdivo_nivolu_mab_RDTL_zacz.pdf
ORP nr 220/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/177/ORP/U_26_449_140721_opinia_220_gemcytabina_off_label_art_40.pdf

ORP nr 25/2022	ORP nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf
ORP nr 28/2020	ORP nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 r., https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_lab_el_zacz.pdf
ORP nr 28/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_lab_el_zacz.pdf
ORP nr 373/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2017 z dnia 20 listopada 2017 r https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/187/ORP/U_45_507_opinia_373_kapecytabina_off-label.pdf
ORPHA	Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567 [dostęp: 31.08.2023].
Vigi Access	Baza danych dot. Działań niepożądanych leków – WHO http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 17.01.2024].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The initially applied indication was: Lytgobi is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harbouring FGFR2 gene rearrangements, including gene fusions.

Epidemiology

Cholangiocarcinoma (CCA) represent the second-most common malignancy of the liver, accounting for approximately 15% of all primary liver cancers and approximately 3% of all gastrointestinal cancers (Banales 2020).

The incidence of CCA is rare overall, with 1 to 3 patients per 100,000 in regions like the United States and Europe (Banales 2016; Khan 2019). Liver fluke and other parasitic infections give rise to a much higher incidence in Southeast Asia (113 per 100,000 person-years in men and 50 per 100,000 person-years in women; Bergquist and von Seth 2015). The incidence and mortality of CCA (in particular of intrahepatic CCA (iCCA)) have been increasing in the last decades worldwide (Banales 2020). For instance, the annual incidence of iCCA was 1.49 per 100,000 in the US in 2014, representing a 2-fold increase over the past 4 decades (Saha 2016).

There are some risk factors and pathological conditions that have been clearly associated with CCA development, including infectious and inflammatory diseases, but despite the advancements in the knowledge of CCA etiology, approximately 50% of cases in Western countries are still diagnosed without any identifiable risk factor (Banales 2016; Banales 2020). General risk factors include age >65 years, obesity and diabetes mellitus. The main risk factors are primary sclerosing cholangitis and fibropolycystic liver disease (e.g., choledochal cysts) in the United States and Europe. There is a clear association between chronic intrahepatic stone disease (hepatolithiasis, also called recurrent pyogenic cholangitis) and CCA. Chronic liver disease (cirrhosis and viral infection) is now recognised as a risk factor, particularly for iCCA. Finally, at least four genetic conditions, Lynch syndrome, BRCA-associated protein-1 tumour predisposition syndrome, cystic fibrosis and biliary papillomatosis, appear to increase the risk for CCA. About 50% of cases are still diagnosed without any identifiable risk factor despite the advancements in the knowledge of CCA aetiology in Western countries. Other still undefined etiologic factors are likely to be responsible for the recent increase of CCA (especially iCCA) incidence worldwide. (Khan et al, 2019)

Aetiology and pathogenesis

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

CCA is a malignancy originating in the epithelial lining of the biliary tree and it is commonly classified based on anatomical location. Extrahepatic (eCCA) includes hilar and distal tumours and accounts for the majority of cases (DeOliveira et al 2007, Nakeeb et al 1996). Approximately 5 to 10 percent of CCAs are intrahepatic (UpToDate visited 06JUL22).

The knowledge of the molecular pathogenesis of CCA is less advanced than that of other gastrointestinal cancers. Molecularly, the precursors of carcinoma remain poorly characterised.

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

The prognosis of patients with Stage III or IV CCA is poor, with 5-year survival rates of 10% and 0%, respectively (Lamarca et al. 2014) and a median overall survival (OS) of 8-12 months (Goral 2017). The majority of patients with cholangiocarcinoma (> 65%) have nonresectable disease at the time of diagnosis, and the rate of recurrence is high among patients in the minority who are able to undergo potentially curative surgery.

FGFR2 rearrangements (including fusions) occur in about 10% to 16% of patients with iCCA (Krook 2020; Jain 2018), and at a much lower incidence in patients with eCCA (Arai 2014; Jain 2018). Baseline demographics of patients with CCA harboring FGFR2 rearrangements appear to differ from those without, with a lower median age of 52 years than the reported median age of the overall CCA population (~65 years) and a female preponderance (13% vs. 4%) (Graham 2014). The prognostic role of coexisting GAs, and the outcome with FGFR-targeted inhibitors are still under discussion (EPAR Pemazyre EMA/CHMP/105411/2021).

Management

Second line treatment

Therapeutic options for patients who progress on standard therapy are limited. There is no established systemic therapy once CCA has progressed on first-line therapy. A systematic review including 761 patients showed disappointing median PFS (3.2 months; 95% CI: 2.7–3.7) and response rates (7.7%; 95% CI: 4.6–10.9); the mean OS was 7.2 months (95% CI: 6.2–8.2) in the second-line treatment with chemotherapy (ESMO Guideline biliary cancer and Lamarca et al. 2014). Patients are therefore encouraged to participate in clinical trials per ESMO 2016 guidelines. According to clinical data collected in a database of the Hannover Medical School (Germany), patients received different chemotherapy regimens in second- and third-line treatment (e.g. FOLFOX and FOLFIRI). On 28 January 2021, the CHMP adopted a positive opinion, recommending the granting of a conditional marketing authorisation for the medicinal product Pemazyre (pemigatinib), intended for the second and later line of treatment of advanced or metastatic cholangiocarcinoma characterized by fusion or rearrangements of fibroblast growth factor receptor 2. The objective response rate (ORR) was 37.0% (95% CI: 27.94, 46.86) in the Efficacy Evaluable Population (N=108) (SmPC Pemazyre). The median DOR was 8.08 months (95% CI: 5.65, 13.14) (EPAR Pemazyre EMA/CHMP/105411/2021).

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2015, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf</p>	<p>Wytyczne nie uwzględniają ocenianej technologii. <u>Zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych</u> Kryteria nieresekcyjności obejmują przede wszystkim: naciekanie głównych pni naczyniowych (żyły wrotnej i jej rozgałęzień, tętnicy wątrobowej), naciek drugorzędowych przewodów żółciowych, przerzuty do wątroby lub otrzewnej.</p> <p><u>Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych</u> Po niedoszczętnych resekcjach należy rozważyć paliatywną CTH FU lub GCB. Znaczna częstość nawrotów miejscowych uzasadnia zastosowanie pooperacyjnej RCTH, ale dowody wskazujące na jej skuteczność pochodzą wyłącznie z retrospektywnych badań bez randomizacji.</p> <p>Przeszczepienie wątroby jest metodą eksperymentalną i nie prowadzi do wyleczenia. Jeśli zajęcie wątroby jest masywne lub dochodzi do szerzenia się nowotworu poza ten narząd, chorzy leczeni są paliatywnie. Metody ablacyjne są stosowane podobnie jak u chorych na HCC, natomiast zasady prowadzenia paliatywnej CTH u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie jak w raku pęcherzyka żółciowego lub raku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W badaniu III fazy po zastosowaniu GCB i cisplatyny, w porównaniu z monoterapią GCB, w podgrupie 80 chorych na CC zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wynosiło 43% i było istotne statystycznie (patrz podrozdział na temat raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych). U chorych w dobrym stanie sprawności, ale z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatiną niekiedy podejmuje się próby stosowania CHT oksaliplatiną z GCB albo monoterapii GCB lub FU, jednak nie udowodniono wartości takiego postępowania.</p> <p>Brak szczegółowych zaleceń co do drugiej linii leczenia ogólnoustrojowego. Brak zaleceń co do postępowania w szczegółowym wskazaniu do stosowania ocenianej technologii lekowej. <i>Siła zaleceń/ poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
<p>ESMO, 2022, Europa https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2022)2904699-3</p>	<p>Wytyczne uwzględniają ocenianą technologię jako inhibitor FGFR i dotyczą nowotworów dróg żółciowych <u>Management of advanced and metastatic disease</u> <u>Recommendation</u> <u>Second- and later-line treatment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX is the SoC in the second-line setting after cisplatinemecitabine [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 1; no specific licensed indication in BTC]. • FGFR inhibitors are recommended for the treatment of patients with FGFR2 fusions who have progressed after >1 prior line of systemic therapy [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-B]. During systemic and locoregional therapy for advanced disease, follow-up should be conducted at a frequency of 8-12 weeks. In addition to imaging with CT or MRI, CA 19-9 or CEA levels may be used to monitor the course of the disease if one or both are known to be secreted [IV, A]. (Consistent with the nomination of FGFR2 fusions and rearrangements as CCA drivers, phase II clinical trials have documented clinical efficacy of fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors in patients with FGFR2 fusionpositive CCA, reporting ORRs of 20%-40%, median PFS of w7 months and median OS of w12-17 months. These findings led to both FDA and EMA approval of pemigatinib, followed by FDA approval for infigratinib and futibatinib) <p><u>Supportive care</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with biliary obstruction, biliary drainage and subsequent treatment should be carried out; when endoscopic access is not possible, percutaneous transhepatic drainage is recommended [IV, A]. In patients with a life expectancy of >3 months, a metal stent is preferred [IV, B].

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis secondary to biliary obstruction is common and should be treated promptly [IV, A]. • Patients should be advised of the likely duration of stent patency and of symptoms and signs which are indicative of biliary obstruction or infection [V, A]. <p>Levels of evidence:</p> <p>I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity;</p> <p>II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity;</p> <p>III – prospective cohort studies;</p> <p>IV – retrospective cohort studies or case-control studies;</p> <p>V – studies without control group, case reports, expert opinions.</p> <p>Grades of recommendation:</p> <p>A – strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended;</p> <p>B – strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended;</p> <p>C – insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional;</p> <p>D – moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended;</p> <p>E – strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.</p>
<p>NCCN, 2023, USA</p> <p>https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf</p>	<p>Wytyczne uwzględniają ocenianą technologię i dotyczą nowotworów dróg żółciowych</p> <p><u>Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma</u></p> <p>Complete resection is the only potentially curative treatment for patients with resectable disease, although most patients are not candidates for surgery due to the presence of advanced disease at diagnosis. The optimal surgical margin associated with improved survival and reduced risk of recurrence in patients undergoing surgery remains uncertain, with some reports documenting R0 resection as a significant predictor of survival and recurrence, while others suggest that margin status is not a significant predictor of outcome.</p> <p>Primary treatment options for patients with unresectable or metastatic disease include:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) systemic therapy; 2) clinical trial; or 3) consideration of locoregional therapy (RT or arterially directed therapies); or 4) best supportive care. In addition, RT with concurrent fluoropyrimidine is included as an option for patients with unresectable disease. Systemic therapy or enrollment in a clinical trial are preferred options for patients with metastatic intrahepatic CCA. <p><u>Management of Extrahepatic Cholangiocarcinoma</u></p> <p>Complete resection with negative margins is the only potentially curative treatment for patients with resectable disease. The reported 5-year survival rates following complete resection are in the range of 20% to 42% and 16% to 52%, respectively, for patients with hilar and distal CCAs.</p> <p>In patients with hilar CCA, extended hepatic resection (to encompass the biliary confluence) with caudate lobectomy is recommended, since hilar tumors, by definition, abut or invade the central portion of the liver.</p> <p><u>Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nivolumab + ipilimumab was added as a category 2A recommendation for TMB-H tumors. ○ Preferred regimens - FOLFOX ○ For CCA with FGFR2 fusions or rearrangements <ul style="list-style-type: none"> ▪ Futibatinib ▪ Pemigatinib <p>• Footnote j added: For patients with disease refractory to standard therapies or who have no standard treatment options available</p> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus:</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

Opinia Igi rawickiej – Prezes Fundacji EuropaColon Polska

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	EuropaColon Polska
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Choroby układu pokarmowego, w tym nowotworu układu pokarmowego
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	1
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Digestive Cancers Europe (DICE), Pancreatic Cancer Europe (PCE); European Cancer Patients Coalition ECPC, World Pancreatic Cancer Coalition WPCC; GI Cancer Alliance; Global Colon Cancer Association GCCA.

Wpływ choroby na życie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak miejscowo zaawansowany albo przerzutowy rak dróg żółciowych wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	<p>To co bardzo ważne to rak dróg żółciowych to grupa nowotworów, do których zalicza się raka pęcherzyka żółciowego, raka zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i raka brodawki Vatera. I to utrudnia klasyfikację tego nowotworu.</p> <p>Warto zacząć od tego, iż ze względu na rzadkość występowania raka dróg żółciowych, w Polsce, wg najnowszych danych KRN 1750 osób rocznie, choroba jest bardzo mało znana przez ogół społeczeństwa. Rzadko się o nim słyszy, rzadko mówi, dlatego moment diagnozy jest ogromnym zaskoczeniem. Brak zrozumienia jakim rodzajem nowotworu, jest rak dróg żółciowych, brak jakiegokolwiek wiedzy na ten temat powoduje, że pacjenci odczuwają duży strach, nie tylko wobec diagnozy raka, ale również faktu, że dotyczy zupełnie nieznannej części ciała. Nie kojarzą też choroby z wątrobą. Nie znają czynników ryzyka, ani objawów. Jak wiemy rak dróg żółciowych nie daje specyficznych objawów, dlatego jest późno rozpoznawany. Natomiast przyczyna późnej diagnozy leży również po stronie lekarzy POZ, którzy nie potrafią połączyć zgłaszanych przez pacjentów objawów z tym nowotworem. Pacjenci mają poczucie, że gdyby lekarze POZ mieli większą wiedzę, ich nowotwór byłby wcześniej rozpoznany i większe byłyby szanse na leczenie z intencją wyleczenia, a nie tylko leczenie paliatywne. U 8 na 10 pacjentów choroba diagnozowana jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium. Pacjenci z rakiem dróg żółciowych czują się bardzo samotni w swojej chorobie, ponieważ zdarza się, że podczas całego czasu leczenia nie spotykają innego chorego z tym samym nowotworem. Nie było też do tej pory rzetelnych i wiarygodnych informacji na temat raka dróg żółciowych przygotowanych specjalnie dla pacjentów z tym nowotworem. Brak grup wsparcia, bowiem wskaźnik 5 letnich przeżyć nie osiąga 14%.</p>

		<p>Chemioterapia potrafi bardzo mocno nadwyrężyć kondycję pacjenta. Są bardzo zmęczeni, odczuwają chemobrain, mogą być spowolnieni, mogą nie rozumieć co się do nich mówi, zapominają słów. Nie mogą prowadzić normalnej interakcji z innymi. Brak możliwości prowadzenia normalnego życia społecznego/towarzyskiego. Zdarza się, że pacjenci tracą tymczasowo słuch. Kobiety doświadczają wcześniejszej menopauzy. Pojawiają się np. rany w ustach.</p> <p>Pacjenci mają problemy z zachowaniem równowagi psychicznej. Mają problemy w odnalezieniu się w nowej rzeczywistości „po raku”. Uczucia siły, nadziei, strachu, winy mieszają się ze sobą czy uda mi się przeżyć, czy mam szansę, czy skoro mi się udało czy rak powróci? Jak szybko? A dlaczego udało się mnie, a nie komuś innemu. To rak, którego bardzo rzadko udaje się pokonać. Więc czy naprawdę można cieszyć się kolejnym dniem. Czy ten drugi dzień nadejdzie?</p>
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	W dotychczasowych statystykach częściej na raka dróg żółciowych chorowały kobiety. Różnica ta wg najnowszych danych powoli się zaciera. Na pewno grupą z podwyższonym ryzykiem zachorowania stanowią osoby z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, które powoduje zastój żółci w drogach żółciowych, stukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka dróg żółciowych.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Każda współistniejąca choroba z nowotworem powinna być zarządzana przez interdyscyplinarny zespół lekarzy. Podstawowe wydaje się jednak pytanie czy choroba ta była przed pojawieniem się raka czy jest konsekwencją raka. W przypadku raka dróg żółciowych o ile jest możliwy, przeszczep wątroby staje się alternatywą dla rozwiązania problemu medycznego. Jednak niesie za sobą inne konsekwencje. Więc w odniesieniu do tego zagadnienia potrzebne jest indywidualne podejście do pacjenta
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	W polskim systemie zdrowia dostępność do wszystkich wymienionych potrzeb jest bardzo utrudniona. A potrzeby są na pewno ogromne, zwłaszcza w obszarze wsparcia psychologicznego i wsparcia żywieniowego. Oczywiście możliwości leczenia bólu są ograniczone, choć z tych wszystkich potrzeb, chyba najbardziej zaopiekowana przez lekarzy.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	

3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	
6.	Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Lytgobi (futibatynib)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Lytgobi , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
2.	<p>Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. 	<p>Lek Lytgobi jest skuteczny tylko u pacjentów z rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu FGFR2, co musi zostać potwierdzone przez specjalistyczne testy genetyczne przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Lek Lytgobi jest pierwszym i jedynym inhibitorem kinazy FGFR2 zatwierdzonym w Europie dla tej grupy pacjentów. Pacjenci nie mają innej opcji leczenia.</p> <p>Około 10-16% pacjentów z rakiem dróg żółciowych ma rearanżację genu FGFR2, w tym fuzje, które wpływają na wzrost guza.</p> <p>42% pacjentów odpowiada na leczenie Lytgobi</p> <p>Badanie kliniczne wykazało, że lek Lytgobi był znacznie skuteczniejszy niż dotychczasowe leczenie w przypadku pacjentów z rakiem dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu FGFR2. W grupie leczonej Lytgobi odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił 42%, a mediana czasu trwania odpowiedzi 9,7 miesiąca. Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 83%.</p> <p>Lek Lytgobi poprawił również inne wskaźniki skuteczności, takie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), która wynosiła 9 miesięcy w grupie leczonej lekiem Lytgobi, a mediana przeżycia całkowitego (OS) to 22 miesiące.</p> <p>Pacjenci chorujący na rzadki nowotwór dróg żółciowych mogą liczyć na dłuższe życie i jego lepszą jakość.</p> <p>https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/innovacyjny-lek-na-raka-drog-zolciowych-dostepny-w-unii-europejskiej/</p>
3.	<p>Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej. 	<p>Działania niepożądane</p> <p>U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęstszymi (≥25%) działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:</p> <ul style="list-style-type: none"> podwyższone stężenie fosforu we krwi (85%), łysienie (33%), suchość w ustach (30%), biegunka (28%), suchość skóry (27%) i zmęczenie (25%). <p>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przerwania leczenia u 2% pacjentów i nie zgłoszono żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa w przedłużonej obserwacji.</p> <p>https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/innovacyjny-lek-na-raka-drog-zolciowych-dostepny-w-unii-europejskiej/</p> <p>Powyższe dane wskazują, że działania niepożądane nie stanowią poważnego zagrożenia i można nimi zarządzać profilaktycznie.</p>

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Lytgobi (futibatynib)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących **Lytgobi**.

Brak kontaktu z polskimi pacjentami stosującymi ten lek.

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Kampania edukacyjna Fundacji EuropaColon Polska na temat rak róg żółciowych.

<https://europacolompolska.pl/rak-drog-zolciowych-mapa/>

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 24. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących substancji futibatynib we wskazaniu: w leczeniu osób dorosłych z rakiem dróg żółciowych

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations. NCT02052778	I/II	Aktywny, nie rekrutuje	Kolejna	08.2014 r.	29.05.2021 r.	30.07.2022 r.	386	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02052778?term=futibatynib&cond=cholangiocarcinoma&draw=2&rank=4	2020 ^a
Nie	Phase 2 Study of Futibatynib 20 mg and 16 mg in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusions or Rearrangements. NCT05727176	II	Rekrutuje	Kolejna	12.05.2023 r.	07.2025 r.	07.2026 r.	120	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05727176?term=futibatynib&cond=cholangiocarcinoma&draw=2&rank=3	Brak
Nie	A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatynib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements FOENIX-CCA3. NCT04093362	III	Aktywny, nie rekrutuje	1	1.03.2020 r.	09.2023 r.	09.2023 r.	216	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093362?term=futibatynib&cond=cholangiocarcinoma&draw=2&rank=2	Brak

^a Bahleda R, Meric-Bernstam F, Goyal L, Tran B, He Y, Yamamiya I, Benhadji KA, Matos I, Arkenau HT. Phase I, first-in-human study of futibatynib, a highly selective, irreversible FGFR1-4 inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1405-1412. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.018. Epub 2020 Jul 2.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 21.09.2023].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Lytgobi w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Futibatinib OR Lytgobi	61
#2	Biliary Tract Neoplasm OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancer* OR cholangiocarcinoma OR intahepatic cholangiocarcinoma* OR extrahepatic cholangiocarcinoma* OR Cholangiocellular Carcinoma*	49 289
#3	FGFR2 OR fibroblast growth factor receptor 2 OR FGFR OR FGFR2 fusion OR FGFR2 Gene Rearrangement	8 210
#4	Metasta* OR advanced	2 078 154
#5	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomly OR clinical trials as topic OR randomized	1 991 951
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Lytgobi w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Futibatinib OR Lytgobi	11
#2	Biliary Tract Neoplasm OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancer* OR cholangiocarcinoma OR intahepatic cholangiocarcinoma* OR extrahepatic cholangiocarcinoma* OR Cholangiocellular Carcinoma*	1 818
#3	FGFR2 OR fibroblast growth factor receptor 2 OR FGFR OR FGFR2 fusion OR FGFR2 Gene Rearrangement	646
#4	Metasta* OR advanced	111 727
#5	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomly OR clinical trials as topic OR randomized	1 550 313
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	5

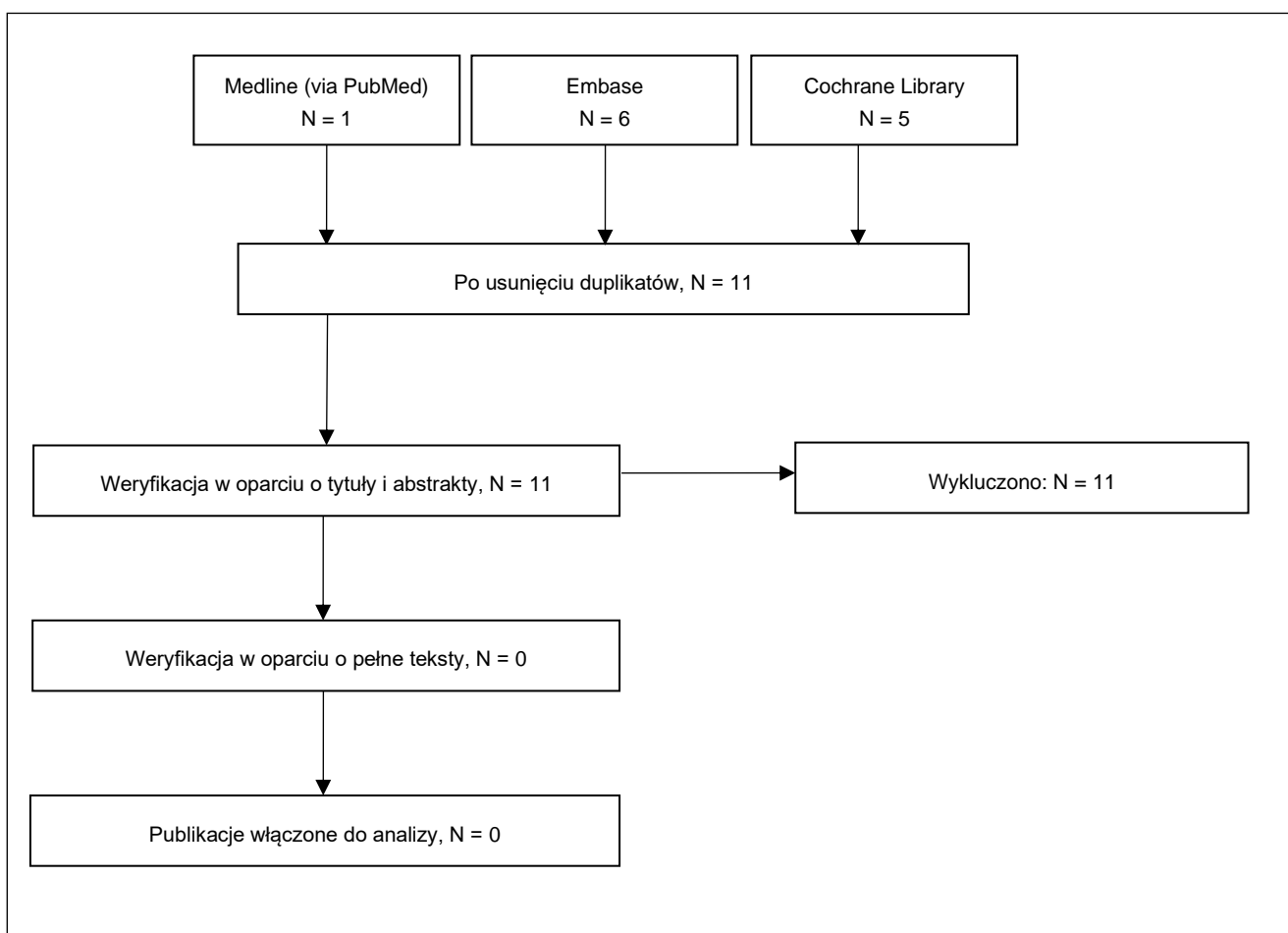
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Lytgobi w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Futibatinib OR Lytgobi Futibatinib.mp. or Lytgobi.af. [mp=title, abstract, full text, caption text]	329
#2	(Biliary Tract Neoplasm or Biliary Tract Cancer or Biliary Tract Cancer* or cholangiocarcinoma or intahepatic cholangiocarcinoma* or extrahepatic cholangiocarcinoma*).mp. or Cholangiocellular Carcinoma*.af. [mp=title, abstract, full text, caption text]	35 918
#3	(FGFR2 or fibroblast growth factor receptor 2 or FGFR or FGFR2 fusion).mp. or FGFR2 Gene Rearrangement.af. [mp=title, abstract, full text, caption text]	15 018
#4	Metasta*.mp. or advanced.af. [mp=title, abstract, full text, caption text]	2 273 332
#5	(randomized controlled trial or controlled clinical trial or randomly or clinical trials as topic).mp. or randomized.af. [mp=title, abstract, full text, caption text]	1 997 085
#6	1 and 2 and 3 and 4 and 5	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5 Diagram selekcji publikacji



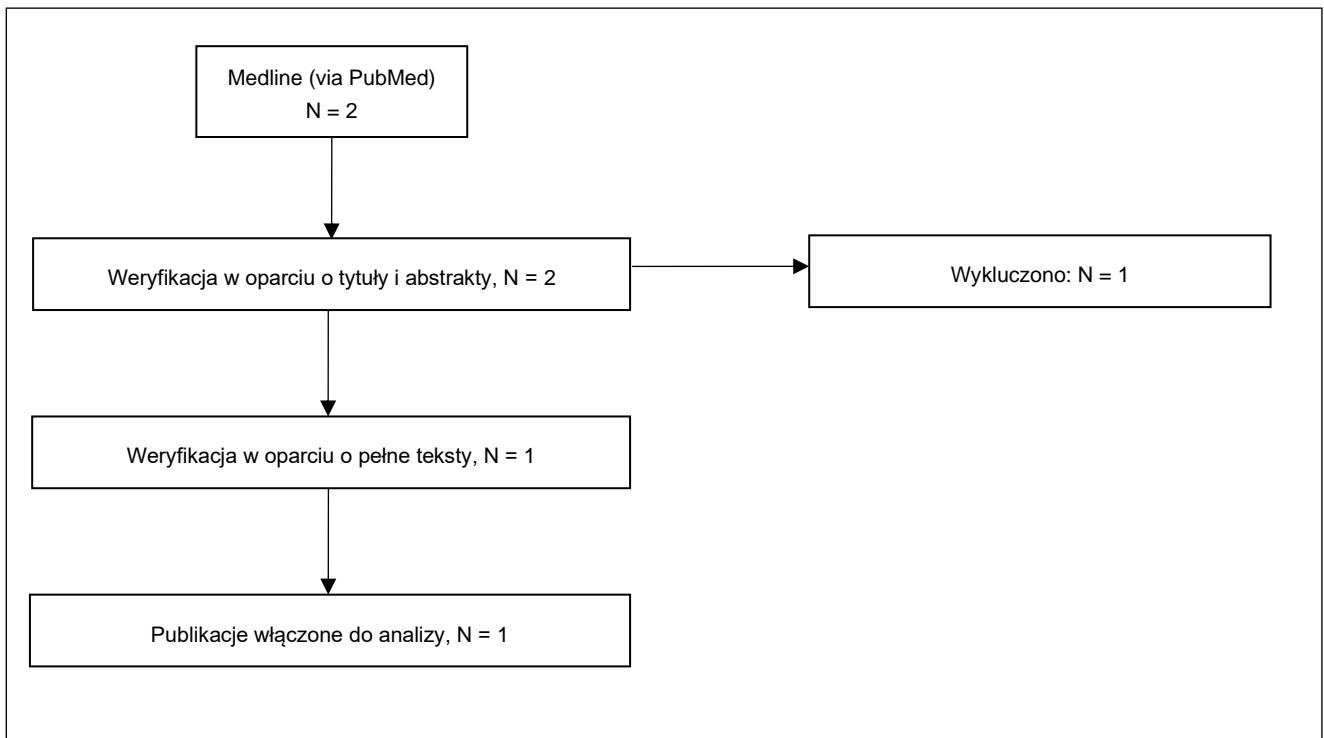
11.6 Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Lytgobi [data ostatniego wyszukiwania 17.01.2024 r.]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA)	1 748 544
#2	futibatnib OR Lytgobi	61
#3	#1 AND #2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7 Diagram selekcji HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacja dla analiz ekonomicznych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.