

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PEMAZYRE (PEMIGATINIB)

Pemazyre em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

19/09/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 02/08/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pemigatinib

Nome do medicamento: Pemazyre

Apresentação(ões):

Pemazyre, Comprimido, 4.5 mg, 14 unidade(s) - N.º de registo 5813860

Pemazyre, Comprimido, 9 mg, 14 unidade(s) - N.º de registo 5813878

Pemazyre, Comprimido, 13.5 mg, 14 unidade(s) - N.º de registo 5813902

Titular da AIM: Incyte Biosciences Distribution B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Pemazyre em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Pemazyre (Pemigatinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior.

Face a quimioterapia baseada em fluoropirimidinas o medicamento Pemazyre apresentou resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Pemazyre (pemigatinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado uma redução do seu preço.

No seguimento desta recomendação, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os colangiocarcinomas e outros tumores da via biliar, são um grupo de doenças raras e heterogéneas que representam menos de 1% de todas as neoplasias e 10-15% de todos os tumores primários do fígado. São classificados em intra e extra-hepáticos (perihilar e distal), com base na localização no trato biliar.

Na Europa, a incidência de colangiocarcinoma é baixa (0,3-3,5/100 000), mas de tendência crescente e associada a elevada mortalidade.

Esta evolução parece ser explicada pela melhoria nas técnicas diagnósticas e aumento de prevalência de patologias reconhecidas como fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia: doença hepática crónica, obesidade, diabetes, litíase biliar.

Apresenta um pico de incidência na 7ª década de vida, com predomínio nos homens. O diagnóstico é geralmente tardio, em fase avançada de doença. Quando surgem os sintomas, estes caracterizam-se sobretudo por perda ponderal, icterícia, náuseas e febre.

Em Portugal, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, os tumores malignos do fígado e vias biliares intra-hepáticas, foram responsáveis por 1261 óbitos em 2019, correspondendo a uma tendência crescente comparativamente a anos anteriores.

A única terapêutica com intenção potencialmente curativa é a cirurgia. Todavia, na maioria dos casos o diagnóstico é tardio, com doença avançada sem hipótese de ressecção cirúrgica radical. Nesses casos, quando a cirurgia não é uma opção, as alternativas disponíveis são quimioterapia, radioterapia, radioembolização e colocação de *stent*. Estudos randomizados demonstraram que a quimioterapia melhora a sobrevivência em doentes com doença avançada, comparativamente a melhores cuidados de suporte.

Relativamente a fatores de prognóstico, o mais determinante é a *performance status* (PS), com o pior prognóstico associado a $PS \geq 2$. O desafio do tratamento é também influenciado, não só pela localização do tumor, mas também pela disfunção hepática existente.

A evolução da doença associa-se a características específicas incapacitantes, com impacto no doente, nos cuidadores e nos recursos que se torna necessário mobilizar.

A necessidade de terapêuticas eficazes nesta patologia motivou a procura de novos alvos terapêuticos. O estudo do perfil genómico destes tumores levou à identificação de alterações oncogénicas que podem funcionar como alvo, nomeadamente o recetor do fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR). As alterações somáticas no FGFR podem ser cruciais na patogénese do colangiocarcinoma. As fusões e rearranjos do *FGFR* são encontrados quase exclusivamente nos colangiocarcinomas, ocorrendo em 10-16% dos doentes, o que pode justificar o interesse do desenvolvimento terapêutico neste subgrupo.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pemigatinib, é um inibidor da proteína cinase, cuja atuação implica o bloqueio das proteínas cinases do FGFRs, reduzindo a progressão tumoral. Administra-se oralmente nas doses de 4.5mg, 9mg e 13.5mg e na forma farmacêutica de comprimidos.

A ressecção tumoral é a única cura potencial para o colangiocarcinoma. Para a maioria dos doentes com CCA que não são candidatos a ressecção cirúrgica ou transplante, tem sido proposta a utilização de terapêutica fotodinâmica baseada na administração intravenosa de agentes fotossensíveis que se acumulam preferencialmente nas células malignas. A radioterapia (externa, intraluminal e braquiterapia) tem resultados positivos para o CCA peri-hilar.

O tratamento para os doentes com doença localmente avançada e inoperável é a quimioterapia, sendo o esquema estabelecido como *standard of care*, a combinação de cisplatina e gemcitabina. Se existir contra-indicação por compromisso renal, a cisplatina pode ser substituída por oxaliplatina. Outros agentes possíveis são: capecitabina, 5 - fluorouracilo e oxaliplatina.

Em doentes com pior *performance status* a gemcitabina em monoterapia é uma opção de tratamento.

Em 2ª linha o regime de quimioterapia mais adequado não está estabelecido, ainda que usualmente seja utilizada quimioterapia baseada em fluoropirimidinas (isolada ou em combinação) em associação com os melhores cuidados de suporte, incluindo a inserção de *stent*.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com rearranjo ou fusão do FGFR2, com progressão de doença após, pelo menos, uma linha de tratamento sistêmico.	Pemigatinib	Quimioterapia baseada em fluoropirimidinas

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Sobrevida global	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Sobrevida Livre de Progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo INCB 54828-202 (FIGHT-202)

O estudo FIGHT-202 consiste num estudo prospetivo, braço-único, aberto, de fase 2, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de pemigatinib em doentes com colangiocarcinoma avançado/metastático, com progressão de doença após pelo menos uma linha de tratamento. Foram incluídos 146 doentes, provenientes de 146 centros, nos EUA, Europa e Ásia. Os doentes foram incluídos entre 17 de janeiro de 2017 e 22 de março de 2019.

Desenho do estudo

A população do estudo foi dividida nos seguintes grupos, que constituíram as populações da análise:

- Grupo A: colangiocarcinoma com fusões/rearranjos FGFR2 (108 doentes);
- Grupo B: colangiocarcinoma com outras alterações FGFR (20 doentes);
- Grupo C: colangiocarcinoma sem alterações FGFR (18 doentes).

Crítérios de inclusão e exclusão

- Doentes com idade ≥ 18 anos.
- Diagnóstico citológico ou histológico de colangiocarcinoma avançado ou metastático com progressão de doença após pelo menos uma linha de tratamento sistémico, documentada radiologicamente por critérios RECIST versão 1.1.
- ECOG PS 0-2
- Esperança média de vida de pelo menos 12 semanas
- Metastização de SNC tratada e estável, sem corticoterapia pelo menos há 4 semanas.
- Adequada função de órgão (hepática e renal)
- Sem história de infeção a VIH, VHB e VHC ativas
- Função cardíaca normal
- Avaliação oftalmológica: sem alterações da córnea ou retina

Tratamento efetuado

O pemigatinib foi administrado por via oral uma vez por dia, num ciclo de 21 dias, a todos os doentes. A dose inicial foi de 13,5 mg. Os doentes tomavam o pemigatinib durante 2 semanas e interrompiam durante 1 semana, até que fosse documentada a progressão da doença ou uma toxicidade inaceitável. O acompanhamento de segurança após a última dose do medicamento em estudo foi de 30 dias (+5 dias). Os indivíduos foram seguidos para determinação da sobrevivência global após a progressão documentada da doença.

A duração mediana de tratamento foi de 7.2 meses (3.9-10.9) em doentes com fusões/rearranjos *FGFR2*, 1.4 meses (1.0-6.1) em doentes com outras alterações *FGF/FGFR* e 1.3 meses (0.7-1.9) em doentes sem alterações *FGF/FGFR*.

Dos 108 doentes com rearranjos/fusões *FGFR2*, 35 (32,4%) permaneceram no estudo, e desses, 10 doentes (9.3%) mantiveram tratamento com pemigatinib 13.5 mg por dia 2 semanas/1 semana de pausa. O principal motivo para descontinuação de tratamento foi a progressão de doença (67,6%).

À data de *cut-off*, a mediana de duração de exposição a pemigatinib no grupo A foi de 220 dias (intervalo 7-1112 dias). No global, as interrupções de dose variaram entre 1 e 37 dias, e ocorreram em 48,1% dos doentes, com pelo menos 1 interrupção de dose em 22,2% dos doentes. A mediana de dose de pemigatinib foi 13.5mg (intervalo 4.5-27.0 mg), com 74,1% dos participantes a receber uma dose final de 13.5mg.

Análise estatística

Os dados de eficácia são referentes exclusivamente ao grupo A. Os dados de segurança são relativos a toda a população.

Grupo A e B: a população avaliável de eficácia incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de pemigatinib e apresentavam uma alteração conhecida de *FGF/FGFR*.

A população de segurança incluiu todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de pemigatinib. Todas as análises de segurança foram conduzidas utilizando a população de segurança. A base de dados para as análises de segurança agrupadas incluiu dados dos participantes no FIGHT 101, -102, -201, -202, e -203 que receberam pemigatinib como monoterapia e que estão incluídos na população de segurança modificada. Foi considerado que as fusões/rearranjos *FGF/FGFR* não teriam impacto no perfil de segurança do pemigatinib.

A população por protocolo incluiu doentes da população avaliável de eficácia que foram considerados como estando em conformidade com o protocolo do estudo. A população por protocolo foi utilizada nas análises de sensibilidade da taxa de resposta objetiva (ORR).

O estudo foi inicialmente desenhado para incluir 60 doentes com fusão/rearranjo *FGFR*. Uma posterior emenda ao protocolo a 3 de outubro de 2017 permitiu incluir 100 doentes neste grupo. A análise da proporção de doentes com rearranjos/fusões *FGFR* que atingiu a resposta objetiva foi realizada com base nos primeiros 60 doentes incluídos de acordo com o protocolo original. Assumindo uma proporção de doentes com resposta objetiva de 33%, uma amostra de 100 doentes foi estimada para uma probabilidade > 95% de obter um IC 95% com limite inferior de 15%, de acordo com método *Clopper-Pearson*.

Fluxo dos doentes no estudo

A 22 de março de 2019, 76 doentes (71,0%) da Coorte A tinham interrompido o tratamento. A duração média do seguimento no grupo A foi de 15,44 meses (intervalo: 7,0-24,7 meses). A duração média do tratamento com pemigatinib no grupo A foi de 219 dias (intervalo de 7-730 dias).

A figura 1 mostra o fluxo dos doentes no estudo.

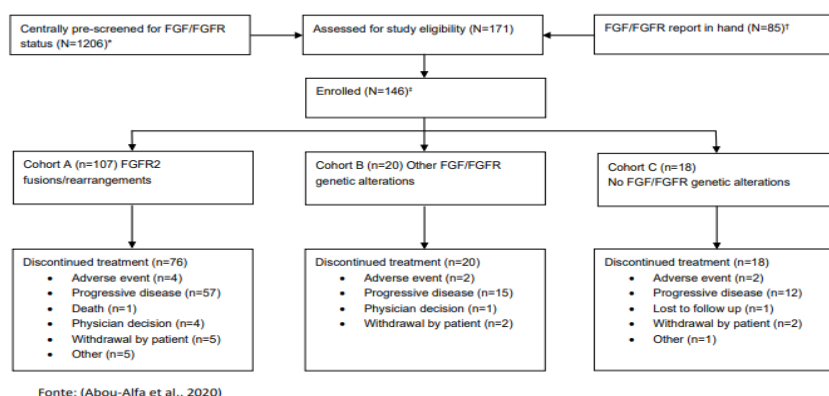


Figura 1 – Fluxo dos doentes no estudo

Características basais dos doentes

A tabela 3 mostra as características basais dos doentes no estudo.

Tabela 3 – Características basais dos doentes no estudo

	<i>FGFR2</i> fusions or rearrangements (n=107)	Other <i>FGF/FGFR</i> alterations (n=20)	No <i>FGF/FGFR</i> alterations (n=18)	All patients (N=146)*
Age, median (range), years	56 (26 to 77)	63 (45 to 78)	65 (31 to 78)	59 (26 to 78)
<65	82 (77%)	10 (50%)	7 (39%)	100 (68%)
65 to <75	20 (19%)	7 (35%)	8 (44%)	35 (24%)
≥75	5 (5%)	3 (15%)	3 (17%)	11 (8%)
Sex				
Male	42 (39%)	9 (45%)	10 (56%)	62 (42%)
Female	65 (61%)	11 (55%)	8 (44%)	84 (58%)
Region				
North America	64 (60%)	6 (30%)	18 (100%)	89 (61%)
Western Europe	32 (30%)	3 (15%)	0	35 (24%)
Rest of world†	11 (10%)	11 (55%)	0	22 (15%)
Race				
White	79 (74%)	9 (45%)	15 (83%)	104 (71%)
Asian	11 (10%)	11 (55%)	0	22 (15%)
Black or African American	7 (7%)	0	1 (6%)	8 (6%)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (6%)	1 (1%)
Other or data missing	10 (9%)	0	1 (6%)	11 (8%)
ECOG performance status				
0	45 (42%)	7 (35%)	7 (39%)	59 (40%)
1	57 (53%)	10 (50%)	8 (44%)	76 (52%)
2	5 (5%)	3 (15%)	3 (17%)	11 (8%)
Metastatic disease				
Yes	88 (82%)	20 (100%)	16 (89%)	125 (86%)
No	16 (15%)	0	2 (11%)	18 (12%)
Missing or not evaluable	3 (3%)	0	0	3 (2%)
Number of previous systemic therapies for advanced metastatic disease‡				
1	65 (61%)	12 (60%)	12 (67%)	89 (61%)
2	29 (27%)	7 (35%)	2 (11%)	38 (26%)
≥3	13 (12%)	1 (5%)	4 (22%)	19 (13%)
Previous cancer surgery	38 (36%)	6 (30%)	4 (22%)	48 (33%)
Previous radiotherapy	28 (26%)	3 (15%)	5 (28%)	36 (25%)
Cholangiocarcinoma location§				
Intrahepatic	105 (98%)	13 (65%)	11 (61%)	130 (89%)
Extrahepatic	1 (1%)	4 (20%)	7 (39%)	12 (8%)
Other or data missing	1 (1%)§	3 (15%)¶	0	4 (3%)
History of hepatitis				
Hepatitis B	4 (4%)	1 (5%)	0	5 (3%)
Hepatitis C	1 (1%)	1 (5%)	0	2 (1%)
Sites of disease				
Liver	101 (94%)	17 (85%)	18 (100%)	136 (93%)
Lymph nodes	57 (53%)	11 (55%)	10 (56%)	78 (53%)
Lung	58 (54%)	9 (45%)	10 (56%)	77 (53%)
Bone	21 (20%)	4 (20%)	2 (11%)	27 (18%)
Ascites	8 (7%)	5 (25%)	2 (11%)	15 (10%)
Pancreas	7 (7%)	1 (5%)	2 (11%)	10 (7%)
Pleural effusion	4 (4%)	2 (10%)	0	6 (4%)
Skin or subcutaneous tissue	2 (2%)	0	0	2 (1%)
Bladder	0	1 (5%)	0	1 (1%)
Colon	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Other	31 (29%)	7 (35%)	12 (67%)	51 (35%)

Data are n (%) unless otherwise stated. *FGFR*=fibroblast growth factor receptor. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *The total includes one patient who did not have confirmed *FGF/FGFR* status by central laboratory and was not assigned to any cohort. †Rest of world consists of Israel, South Korea, Taiwan, Thailand, and Japan. ‡Maximum number of five therapies in patients with *FGFR2* fusions or rearrangements and three in the other patient cohorts. §Cholangiocarcinoma location was initially missing for one patient at the data cutoff date; however, this patient was later assessed as having intrahepatic cholangiocarcinoma after the data cutoff date. ¶The other locations were the gallbladder (n=2) and ampulla of Vater (n=1).

Dentro de todos os grupos, a mediana de idades foi de 59 anos (26-78), 135 (92%) dos 146 doentes tinham ECOG PS 0-1, 126 (86%) tinham doença metastática e 57 (39%) tinham recebido 2 ou mais tratamentos sistémicos. A maioria dos doentes realizou quimioterapia baseada em platina previamente à entrada no estudo. 47% (68 doentes) realizou cisplatina e gemcitabina. Oito doentes (7%) com rearranjos/fusões *FGFR2* foram submetidos a radioembolização locoregional.

Dos 107 doentes com fusões/rearranjos *FGFR2*, 105 (98%) apresentavam colangiocarcinoma intra-hepático. Este grupo incluiu uma maior proporção de doentes do sexo feminino, idade < 65 anos e doença confinada ao fígado. Incluiu também uma proporção menor de doentes com ECOG PS =2.

A distribuição e características da população do estudo, bem como a frequência de colangiocarcinoma intra e extra-hepáticos são consistentes com os dados conhecidos, com uma maior proporção de alterações *FGFR2* no colangiocarcinoma intra-hepático.

107 doentes (9%) dos 1206 submetidos a *pre-screening* tiveram rearranjos/fusões FGFR2 confirmadas centralmente.

No global, 115 (79%) dos 146 doentes descontinuaram a medicação do estudo à data de *cut-off*: 76 (71%) dos 107 doentes com fusões/rearranjos *FGFR2*, 20 (100%) dos doentes com outras alterações *FGF/FGFR*, 18 (100%) dos doentes sem alterações *FGFR* e o único doente (100%) com alteração *FGF/FGFR* indeterminada.

Em relação a terapêuticas subsequentes, 35 doentes receberam as seguintes terapêuticas após pemigatinib: 24 (69%) receberam quimioterapia, primariamente FOLFIRI (11 [31%]). Quatro doentes receberam terapêutica alvo imediatamente após pemigatinib, incluindo 3 com TAS-120 ([*pan-inibidor tirosina cinase*] (dois com fusões *FGFR2* e um com outras alterações *FGFR*); e um com sulfatinib, inibidor tirosina cinase dual *FGFR1* e *VEGF*. Quatro doentes (três com fusões *FGFR2* e um com outras alterações *FGFR*) receberam nivolumab e dois doentes receberam pembrolizumab. Um doente recebeu radioembolização após descontinuar pemigatinib.

Resultados do estudo

Taxa de Resposta (ORR)

No grupo A, verificaram-se respostas tumorais de 37% (IC_{95%}: 27.94, 46.86), incluindo 4 respostas completas (3,7%) e 36 respostas parciais (33,3%).

Duração de resposta (DOR)

À data de *cut-off*, a mediana de DOR dentro dos 40 doentes (avaliação IRC), respondedores confirmados no grupo A foi de 8,08 meses (IC 95%: 5.65, 13.14), baseado na análise *Kaplan-Meier*. A DOR observada foi de pelo menos 6 meses em 23 respondedores (57,5%), pelo menos 9 meses em 15 respondedores (37,5%) e, pelo menos 12 meses em 10 respondedores (25%).

Sobrevivência livre de progressão

No grupo A, a mediana de SLP foi de 7.03 meses (IC 95%: 6,08, 10,48). Dos 27 doentes (25%) que foram censurados para SLP, dos doentes que apresentaram resposta ou estabilização de doença.

3 doentes com respostas completas com durações de SLP de 21.65 a 36.37 meses. 5 doentes com respostas parciais com SLP de 6.87 e 22.05 meses. 4 doentes com estabilização de doença com SLP de 2.73 a 20.11 meses.

No grupo A, estimativa de *Kaplan-Meier* de SLP de 9 e 12 meses foi de 46,1% e 32,3%, respetivamente.

Sobrevivência global

À data de *cut-off*, no grupo A, 45 doentes (41,7%) estavam vivos. A SG mediana foi de 17,48 meses (IC 95%: 14.42, 22.93). *Kaplan Meier* estima SG de 9 e 12 meses foram 76,1% e 67,3%, respetivamente. A tabela 4 mostra o resumo dos resultados de eficácia do estudo FIGHT 202.

Tabela 4 - Dados de avaliação de eficácia – FIGHT 202

	FGFR2 fusions or rearrangements (n=107)	Other FGF/FGFR alterations (n=20)	No FGF/FGFR alterations (n=18)
Proportion of patients with an objective response	35.5% (26.5 to 45.4)	0	0
Best overall response*			
Complete response	3 (2.8%)	0	0
Partial response	35 (32.7%)	0	0
Stable disease	50 (46.7%)	8 (40.0%)	4 (22.2%)
Progressive disease	16 (14.9%)	7 (35.0%)	11 (61.1%)
Not evaluable	3 (2.8%)	5 (25.0%)	3 (16.7%)
Duration of response			
Patients with events	21/38 (55%)	0	0
Patients censored	17/38 (45%)	0	0
Median duration of response, months	7.5 (5.7 to 14.5)	–	–
Kaplan-Meier estimated probability of retaining a response			
At 6 months	68% (49 to 82)	–	–
At 12 months	37% (19 to 56)	–	–
Proportion of patients with disease control	82% (74 to 89)	40% (19 to 64)	22% (6 to 48)
Progression-free survival			
Patients with events	71 (66%)	17 (85%)	16 (89%)
Patients censored	36 (34%)	3 (15%)	2 (11%)
Median, months	6.9 (6.2 to 9.6)	2.1 (1.2 to 4.9)	1.7 (1.3 to 1.8)
Kaplan-Meier estimates of progression-free survival			
At 6 months	62% (52 to 70)	25% (8 to 47)	6% (<1 to 25)
At 12 months	29% (19 to 40)	0	0
Overall survival†			
Patients with events	40 (37%)	16 (80%)	14 (78%)
Patients censored	67 (63%)	4 (20%)	4 (22%)
Median overall survival, months	21.1 (14.8 to not estimable)	6.7 (2.1 to 10.6)	4.0 (2.3 to 6.5)
Kaplan-Meier estimates of overall survival			
At 6 months	89% (81 to 93)	51% (26 to 71)	31% (11 to 54)
At 12 months	68% (56 to 76)	23% (7 to 43)	13% (2 to 33)

Data are % (95% CI), n (%), or months (95% CI). FGFR=fibroblast growth factor receptor. *Assessed and response confirmed by independent reviewer (95% CIs not available for individual response values). †Overall survival data were not mature at data cutoff.

Resultados de segurança:

A duração média da exposição a pemigatinib, nos participantes do ensaio FIGHT-202 foi de 181,0 dias (intervalo: 7-730 dias; N=146), e 81,6 doentes-ano de exposição foram administrados até a data *cut-off* de 22 de março de 2019. Um total de 71 doentes (48,6%) tiveram >6 meses de exposição ao pemigatinib, e 23 (15,8%) tiveram >12 meses de exposição).

Taxa de eventos adversos

A maior parte dos 466 doentes da população com neoplasias participaram num estudo de fase II de uma outra indicação terapêutica (carcinoma urotelial com alterações FGF/FGFR). Diversos doentes são provenientes de outros pequenos estudos. Destes 466 doentes (todos os regimes posológicos), 30,7% foram expostos > 6 meses ao pemigatinib, e 8,6% durante >12 meses. Receberam pemigatinib, até à data *cut-off*, 191,96 doentes-ano.

A tabela 5 mostra o resumo da taxa de eventos adversos do estudo.

Tabela 5 - Resumo da taxa de eventos adversos do estudo

Category, n (%)	Cohort A (FGFR2 Rearrangements) (N = 108)	Total (N = 147)
Participants who had a TEAE	108 (100.0)	147 (100.0)
Participants who had a treatment-related TEAE	102 (94.4)	135 (91.8)
Participants who had a serious TEAE	46 (42.6)	68 (46.3)
Participants who had a $\geq$ Grade 3 TEAE	72 (66.7)	101 (68.7)
Participants who had a fatal TEAE	3 (2.8)	6 (4.1)
Participants who had a TEAE leading to discontinuation of pemigatinib	7 (6.5)	15 (10.2)
Participants who had a TEAE leading to pemigatinib dose interruption	48 (44.4)	62 (42.2)
Participants who had a TEAE leading to pemigatinib dose reduction	17 (15.7)	20 (13.6)

Source: Table 3.2.1.

A incidência global de eventos adversos (EA), eventos que ocorreram após o início da terapêutica (TEAE), observada no ensaio FIGHT-202 e em cada uma das populações agrupadas foi semelhante, com a maioria dos participantes a relatar pelo menos um EA e a maioria dos doentes com pelo menos um EA considerado relacionado com o tratamento. As incidências de TEAE de gravidade $\geq$ grau 3 e TEAE graves, bem como as incidências de TEAE que levaram a modificações de dose, foram semelhantes em todas as populações.

No estudo FIGHT-202, os TEAE mais frequentemente notificados nas classes de sistemas de órgãos do sistema MedDRA foram as perturbações gastrointestinais (91,1%), perturbações do metabolismo e da nutrição (84,9%), perturbações da pele e do tecido subcutâneo (73,3%), e perturbações gerais e do local de administração (71,2%). O TEAE mais frequente foi a hiperfosfatemia (58,2%). Outros eventos ocorridos em $\geq 30\%$ dos participantes do FIGHT-202 foram consistentes com a inibição FGFR e/ou a população em estudo e incluíram alopecia, diarreia, fadiga, disgeusia, náuseas, obstipação, estomatite, boca seca, e diminuição do apetite. A maioria destes eventos, foram de gravidade do grau 1 ou 2.

Os EA mais frequentes relacionados com pemigatinib foram os associados a um efeito de classe que é comum a todos os inibidores dos *FGFR*, onde se inclui a hiperfosfatemia, a hiperfosfatemia, descolamento seroso da retina e toxicidade ungueal. A hiperfosfatemia foi relatada em 60% (n=88/146) de todos os doentes tratados do FIGHT-202; estes eventos foram de graus 1 ou 2. A maioria dos doentes foram controlados através de restrição dietética de fosfato e/ou a administração de terapêutica de diminuição de fosfato. A interrupção de dose ocorreu em 1,4 % dos doentes e a redução em 0,7 % dos doentes, o que sugere que o controlo juntamente com a interrupção da dose durante 1 semana são estratégias eficazes para gerir esta situação. O descolamento seroso da retina grave ocorreu em 4,1 % (n=6/146) de todos os doentes tratados com pemigatinib. As reações foram geralmente de Grau 1/2 em gravidade; reações adversas $\geq$ Grau 3 e reações graves incluíram descolamento da retina num único doente (0,7 %). Nenhum destes efeitos deixou sequelas. Os EA de toxicidade ungueal de graus 1/2 foram frequentemente notificados: descoloração das unhas, onicomadese e onicólise (42,5%; n=62/146). Nenhuma das reações foi grave ou conduziu à redução ou descontinuação da dose.

Taxa de Eventos adversos G3-4

Os TEAE graves (incluindo eventos graves, com resultado fatal) ocorreram em proporções semelhantes nos participantes no FIGHT-202 (44,5%) e população com CCA e na população com neoplasias (41,6% para ambas as populações agrupadas); uma pequena proporção de participantes em cada população tinha pelo menos um TEAE grave que foi considerado relacionado com pemigatinib pelo investigador (4,1%, 3,7%, e 6,8%, respetivamente).

No ensaio FIGHT-202, os TEAE graves relacionados com o tratamento ocorreram em 6 indivíduos e incluíram anemia, lesão renal aguda, hiponatremia, dor abdominal, disfagia, diminuição do apetite, e trombose, um em cada indivíduo. Trinta (6,4%) doentes da população com neoplasias, sofreu pelo

menos um EA relacionado com o tratamento e classificado como grave. Nesta população, os eventos mais frequentes relacionados com o tratamento foram semelhantes aos observados no ensaio FIGHT-202 e incluíram anemia, diarreia, náuseas e hiponatremia em dois participantes (0,4%) cada um. Na população com CCA, o investigador considerou que os TEAE graves relacionados com o tratamento estavam relacionados com o pemigatinib.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

As descontinuações no estudo FIGHT-202 devido aos TEAE foram em número reduzido (9%; n=13/146). Os EA que mais frequentemente levaram à descontinuação foram a obstrução intestinal e a lesão renal aguda (1,4%; n=2/146 cada).

As interrupções e reduções das doses devido aos TEAE ocorreram em 42% (n=62/146 e 14% (n=20/146) dos doentes no estudo FIGHT-202). Os eventos mais frequentes que levaram à interrupção da dose foram as estomatites (7,5%), síndrome eritrodisestesia palmar-plantar (5,5%) e artralgia (4,8%), e foram consistentes com a inibição FGFR e/ou a doença em estudo, levaram a uma redução da dose de pemigatinib em 3,4% dos doentes para cada TEAE.

Mortalidade relacionada com o medicamento

No ensaio FIGHT-202, 6 doentes com TEAE tiveram um evento fatal (4,1%; n=6/146), nenhum destes eventos foi considerado relacionado com o tratamento.

Revisão sistemática da literatura e MAIC

Os objetivos específicos da revisão sistemática da literatura (RSL) foram a identificação da literatura relativa a:

- Eficácia clínica, segurança e tolerabilidade dos tratamentos existentes do colangiocarcinoma avançado (CCA), metastático ou cirurgicamente irresssecável com translocação FGFR2 para os quais um tratamento tenha falhado;

- Eficácia clínica, segurança e tolerabilidade dos tratamentos existentes do colangiocarcinoma avançado, metastático ou cirurgicamente irresssecável, para os quais um tratamento tenha falhado, independentemente da presença de translocações.

A pesquisa na literatura foi realizada em 2018 na MEDLINE, EMBASE e CENTRAL, com atualização em 2020.

Os critérios de seleção estão representados na tabela 6.

Tabela 6 – Critérios de seleção da Revisão Sistemática da Literatura

Category	Inclusion criteria^a	Exclusion criteria
Population	• Adults (≥18 years) with advanced, metastatic, or surgically unresectable FGFR2+ CCA for whom at least one treatment has failed • Adults (≥18 years) with advanced, metastatic, or surgically unresectable CCA for whom at least one treatment has failed	• Publications reporting on patient populations in the following categories: – Children – Patients without metastatic and advanced stage – Treatment-naïve patients • Resectable CCA
Line of therapy	Second or later lines of therapy**	First-line therapy
Interventions	• All pharmacological interventions	• Non-pharmacological interventions • Surgical procedures • Adjuvant/neoadjuvant treatment • Stents • Chemoradiotherapy/ radiotherapy • Photodynamic therapy (except Photofrin®)
Comparators	• Placebo • Best supportive care (author defined) • Any other pharmacological intervention • No comparator limit for single-arm trials	None
Outcomes (tentative, not exhaustive)	• Response rate • Overall survival • Progression-free survival • Time to treatment discontinuation • Duration of response • Mortality • Health-related quality of life • Incidence of adverse events • Study/treatment discontinuation • Relationship between intermediate outcomes (progression-free survival, response rate) and overall survival • Disease control rate • Stable disease • Time on treatment • Time to response • Overall response rate	None

Category	Inclusion criteria^a	Exclusion criteria
	Quality of life/patient-reported outcome	
Study type	- Randomized controlled trials - Non-randomized controlled trials, including single-arm and observational studies, e.g. retrospective studies - Systematic reviews^c	- Preclinical studies - Comments, letters, editorials - Case reports, case series - Pharmacokinetic and economic studies
Time limit	- Original SLR: data inception to 9 November 2018 - SLR Update: 1 October 2018 to 21 April 2020	No limits
Language	Only English language articles/conference abstracts	Non-English language articles/conference abstracts
Key: CCA, cholangiocarcinoma; FGFR2+, fibroblast growth factor receptor-2. Note: ^a, the SLR was not limited by sample size. A study was also included if it reported data for one patient and met review criteria. ^b, if disease stage, FGFR2 status or treatment line were not clear at the primary screening stage, the study was included, and a decision was taken at the secondary screening stage after reviewing the full text. Studies with multiple lines of therapy were also included. ^c, systematic reviews of randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, single-arm, and observational studies were utilized only for bibliography searches. **, citations assessing patients receiving multiple lines of therapy were included at primary screening.		

Os critérios de seleção são adequados para a avaliação definida pelo INFARMED.

O processo de seleção dos estudos utilizou a metodologia adequada e robusta e está documentado no diagrama de fluxo dos Itens Preferidos para Reporte das Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA).

A figura 2 mostra o fluxograma PRISMA para a população de CCA independentemente da presença ou não de translocações.

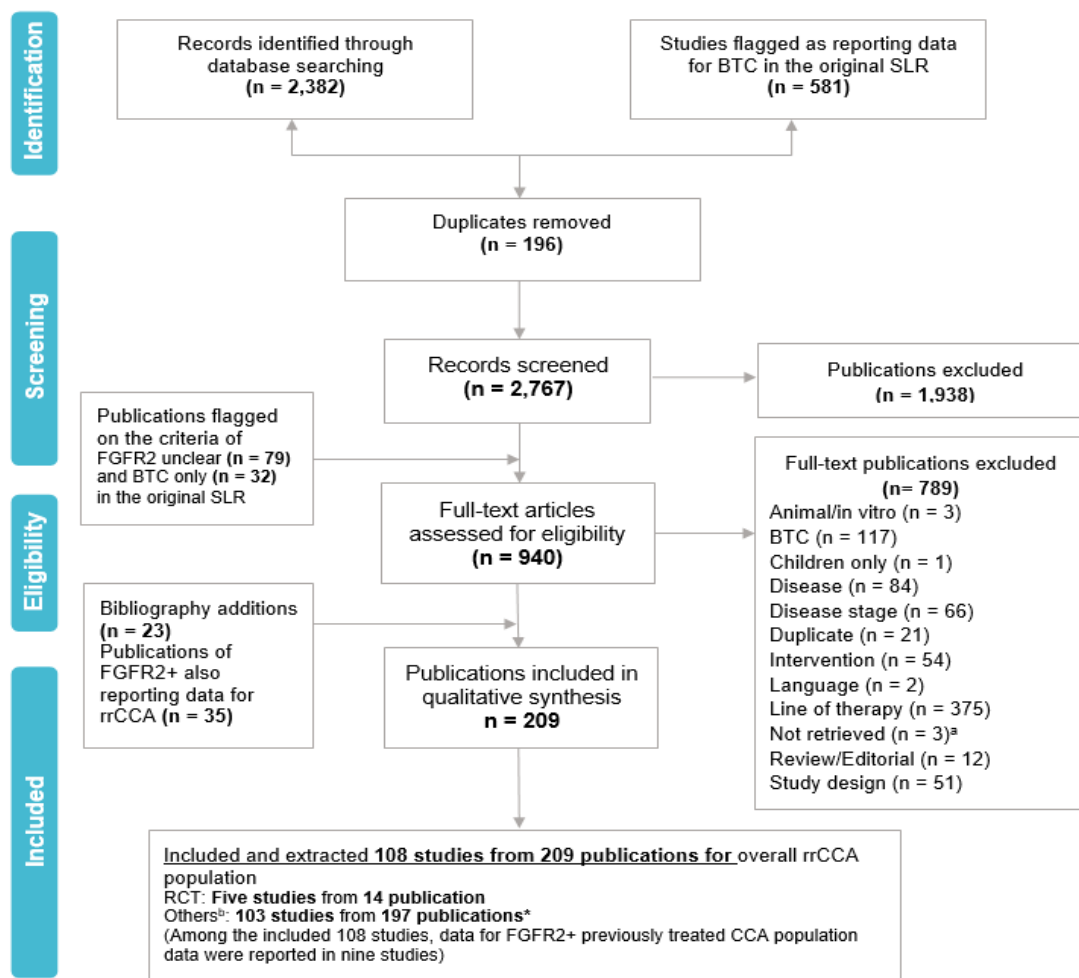


Figura 2 – Diagrama de fluxo PRISMA da RSL de CCA independentemente da presença de translocações

A figura 3 mostra o diagrama de fluxo PRISMA para a população de CCA com translocação FGFR2.

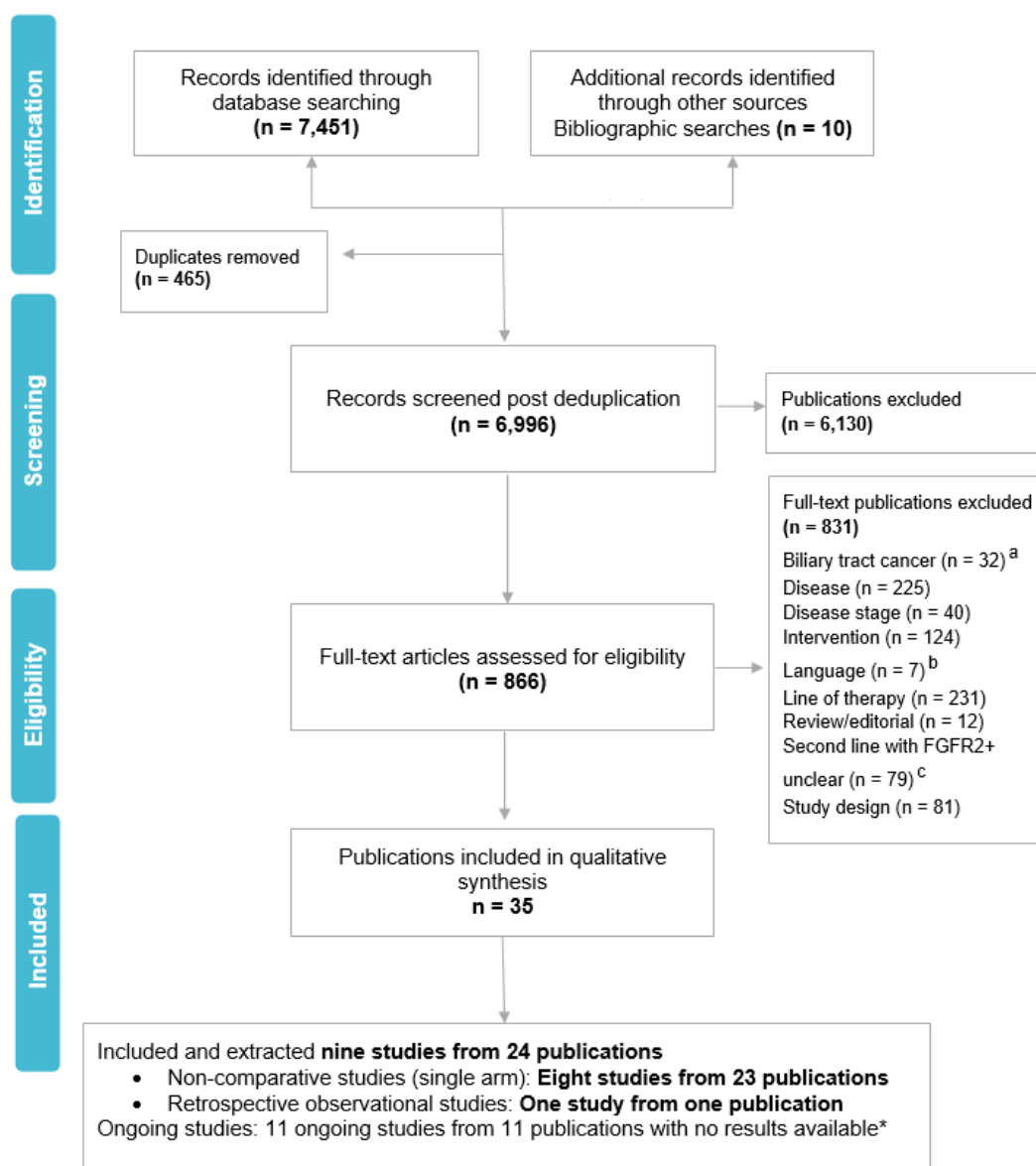


Figura 3 – Diagrama de fluxo PRISMA da RSL de CCA com translocação FGFR2.

As tabelas 7 e 8 mostram as principais características dos estudos randomizados encontrados na RSL.

Tabela 7 – Detalhes dos estudos randomizados encontrados na RSL.

Study name (trial name/NCT)	Study country	Settings	Study Intervention (dosing regimen)	Permitted concomitant medication Dose reduction/interruption/discontinuation
Abou-Alfa 2020 ¹² (ClarIDHy/NCT02989857)	France, Italy, South Korea, Spain, the UK, and the US	Multicentre international	Intervention: ivosidenib (AG-120) Route: oral Dose: 500 mg orally once daily in continuous 28-day cycles (plus or minus 2 days) starting on Cycle 1, Day 1	- NR Dose discontinuation: until disease progression as determined by investigator, development of other unacceptable toxicity, confirmed pregnancy, death, withdrawal of consent, loss to follow-up or study unblinding or ending Dose modifications from 500 mg to 250 mg were permitted in the study for management of adverse events, if more than one adverse event occurred that required a dose modification
			Intervention: placebo Route: oral Dose: orally once daily in continuous 28-day cycles (plus or minus 2 days) starting on Cycle 1, Day 1	- NR Dose discontinuation: until disease progression as determined by investigator, development of other unacceptable toxicity, confirmed pregnancy, death, withdrawal of consent, loss to follow-up or study unblinding or ending Dose modifications from 500 mg to 250 mg were permitted in the study for management of adverse events if more than one adverse event occurred that required a dose modification
Demols 2019 ⁹ (REACHIN/NCT02162914)	NR	Multicentre	Intervention: regorafenib + best supportive care Route: oral Dose: 160 mg per oral once a day for 3 weeks of every 4-week cycle (3 weeks on and 1 week off) + NR	- NR Dose discontinuation: until disease progression or unacceptable toxicity
			Intervention: placebo + best supportive care Route: oral Dose: placebo drug per oral once a day for 3 weeks of every 4-week cycle (3 weeks on and 1 week off) + NR	- NR Dose discontinuation: until disease progression or unacceptable toxicity
Lamarca 2019 ¹⁰ (ABC-06/NCT01926236)	UK	Multicentre	Intervention: active symptom control + mFOLFOX Route: NR Dose: chemotherapy every 14 days for up to 12 cycles	- NR - NR
			Intervention: active symptom control Route: NR Dose: NR	- NR - NR

Study name (trial name/NCT)	Study country	Settings	Study Intervention (dosing regimen)	Permitted concomitant medication Dose reduction/interruption/discontinuation
Zheng 2018 ⁸ (NCT02558959)	China	Single centre	Intervention: irinotecan + capecitabine (XELIRI-arm) Route: NR Dose: irinotecan 180 mg/m ² on Day 1 + capecitabine 1,000 mg/m ² twice daily on Days 1–10 of a 14-day cycle	- NR <u>Dose discontinuation:</u> until disease progression, unacceptable toxicity, or patient refusal
			Intervention: Irinotecan (IRI-arm) Route: NR Dose: 180 mg/m ² on day 1 of a 14-day cycle	- NR <u>Dose discontinuation:</u> until disease progression, unacceptable toxicity, or patient refusal
Venturini 2016 ¹¹ (NR)	NR	NR	Intervention: TACE + DEBDOX (irinotecan) Route: IV Dose: 100 mg of irinotecan preloaded in 2–4 ml beads of 70–150 µm	- Prophylactic treatment against pain based on a total IV morphine dose of 30 mg, one vial 30 minutes before, one vial during the slow infusion and one last vial immediately after the procedure - NR
			Intervention: TACE + DEBIRI (doxorubicin) Route: IV Dose: 50 mg of doxorubicin preloaded in 2–4 ml beads of 70–150 µm	- NR - NR
Key: DEBDOX, drug eluting beads preloaded with doxorubicin; DEBIRI, drug-eluting beads preloaded with irinotecan; IV, intravenous; mFOLFOX, oxaliplatin/5-FU chemotherapy; NR, not reported; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.				

Pemazyre (Pemigatinib)

Tabela 8 – Características dos estudos encontrados

Study name (trial name/NCT)	Study phase Study centre	Blinding	Treatment/comparator	Number of patients enrolled [¶] (N)	- rrCCA second or later-line treated CCA patients^{¶¶} - FGFR2 + second or later-line CCA patients (N)	Primary outcomes	Secondary outcomes
Abou-Alfa 2020 (ClarIDHy/NCT02989857)	- Phase III - France, Italy, South Korea, Spain, the UK, and the US	Double-blind	Ivosidenib (AG-120)/ placebo	185	185 - NR	PFS	ORR, OS, PFS (by investigator review); PK & PD; QoL
Demols 2019 (REACHIN/NCT02162914)	- Phase II - NR	Triple-blind	Regorafenib + best supportive care Placebo + best supportive care	68	66 - NR	PFS	Response rate and OS
Lamarca 2019 (ABC-06/NCT01926236)	- Phase III - UK	Open-label	Active symptom control + mFOLFOX Active symptom control	162	117 - NR	OS	PFS, RR, toxicity, QoL, costs of health and social care and QALYs
Zheng 2018 (NCT02558959)	- Phase II - China	Open-label	Irinotecan + capecitabine (XELIRI-arm) Irinotecan (IRI-arm)	64	48 - NR	PFS, OS, RR, and safety	NR
Venturini 2016 (NR)	- NR - NR	NR	TACE + DEBDOX (irinotecan)/ TACE + DEBIRI (doxorubicin)	10	10 - NR	PD, SD, PFS and OS	NR

Key: CCA, cholangiocarcinoma; CR, complete response; DEBDOX, drug-eluting beads preloaded with doxorubicin; DEBIRI, drug-eluting beads preloaded with irinotecan; FGFR, fibroblast growth factor receptor; mFOLFOX, oxaliplatin/5-FU chemotherapy; NR, not reported; OS, overall survival; ORR, overall response rate; PK & PD, pharmacokinetics and pharmacodynamics; PFS, progression-free survival; PR, partial response; QALY, quality-adjusted life years; QoL, quality of life; RR, response rate; rrCCA, relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

Notes: [¶], overall population enrolled/analysed in the study. ^{¶¶}, patients meeting inclusion criteria of the systemic literature review.

A tabela 9 mostra as principais características da população incluída nos estudos.

Tabela 9 - Características da população incluída nos estudos da RSL

Study name (trial name/NCT)	Line of therapy	Treatment	rrCCA patients	FGFR2 + patients	Age, years Median (range)	Male: n (%)	CCA type: n (%) Intrahepatic/extrahepatic/hilar/ distal
Abou-Alfa 2020 (ClarIDHy/NCT02989857)	Second or later- line	Ivosidenib (AG-120)	124	NR	61 (33– 80)	44 (35)	- iCCA: 111 (90) - eCCA: 1 (1) - Hilar CCA: 4 (3)
		Placebo	61	NR	63 (40– 83)	24 (39)	- iCCA: 58 (95) - eCCA: 1 (2) - Hilar CCA: 0
Demols 2019 (REACHIN/ NCT02162914)	Second- line	Regorafenib + best supportive care	33	NR	NR	NR	- iCCA: 23 (69.69) - eCCA: 3 (9.09) - Hilar CCA: 3 (9.09)
		Placebo + best supportive care	33	NR	NR	NR	- iCCA: 19 (57.57) - eCCA: 6 (18.2) - Hilar CCA: 3 (9.09)
Lamarca 2019 (ABC-06/ NCT01926236)	Second- line	Active symptom control + mFOLFOX	60	NR	NR	NR	- iCCA: 34 (56.6) - eCCA: 26 (43.3) - Hilar CCA: NR
		Active symptom control	57	NR	NR	NR	- iCCA: 38 (66.6) - eCCA: 19 (33.3) - Hilar CCA: NR
Zheng 2018 (NCT02558959)	Second- line	Irinotecan + capecitabine (XELIRI-arm)	30	NR	54 (26– 70)	16 (53.3)	- iCCA: 20 (66.7) - eCCA: 3 (10) - Hilar CCA: NR
		Irinotecan (IRI-arm)	30	NR	55 (40– 68)	19 (63.3)	- iCCA: 21 (70) - eCCA: 4 (13.3) - Hilar CCA: NR
Venturini 2016 (NR)	Second- line	TACE + DEBDOX (irinotecan)	05	NR	NR	NR	- iCCA: NR - eCCA: NR - Hilar CCA: NR
		TACE + DEBIRI (doxorubicin)	05	NR	NR	NR	- iCCA: NR - eCCA: NR - Hilar CCA: NR
Key: CCA, cholangiocarcinoma; eCCA, extrahepatic cholangiocarcinoma; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; DEBDOX, drug-eluting beads preloaded with doxorubicin; DEBIRI, drug-eluting beads preloaded with irinotecan; FGFR, fibroblast growth factor receptor; mFOLFOX, oxaliplatin/5-FU chemotherapy; NR, not reported; rrCCA, relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.							

MAIC

Dado o estudo FIGHT-202 ser um estudo de braço único não é possível realizar uma meta-análise em rede com os comparadores definidos, pelo que a empresa apresentou uma MAIC que realizou de acordo com as *guidelines* do NICE.

Após avaliação dos estudos encontrados na RSL efetuada, verifica-se que existe um estudo adequado para a comparação, o estudo ABC-06, randomizado, de fase III, aberto, comparando melhores cuidados de suporte com mFOLFOX + melhores cuidados de suporte, em doentes com carcinomas do trato biliar avançados ou metastáticos, em segunda linha após tratamento com quimioterapia com base em platina.

A tabela 10 compara as características do estudo FIGHT-202 e do estudo ABC-06.

Tabela 10 – Características dos estudos incluídos na MAIC

	FIGHT-202	ABC-06
Study design	Phase 2, single-arm clinical trial	Randomised, phase 3, multicentre, open-label study
Population	Cholangiocarcinoma including FGFR2 translocations	Biliary tract cancers, UK only
Intervention	Pemigatinib	mFOLFOX+ASC
Comparator	N/A	ASC alone
Primary endpoint	Objective response rate	Overall survival
Secondary endpoints	Duration of response, progression-free survival (RECIST 1.1), disease control rate, overall survival	Progression-free survival (RECIST 1.1), radiological response, adverse events, quality of life
Median follow-up duration	15.4 months	21.7 months

ASC, active symptom control; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; mFOLFOX, oxaliplatin, L-folinic acid and fluorouracil; N/A, not applicable; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Sources: Abou-Alfa et al, 2020;¹ Lamarca et al., 2019.⁵

A tabela 11 compara as características basais das populações dos estudos

Tabela 11 - Características basais das populações dos estudos

Study	FIGHT-202*	ABC-06	ABC-06
Patients, N	107	81	81
Treatment	Pemigatinib	ASC	mFOLFOX+ASC
FGFR2+, N (%)	107 (100)	NR	NR
Median age, years (range)	56 (26–77)	65 (26–81)	65 (26–84)
Men, N (%)	42 (39)	37 (46)	43 (53)
Intrahepatic CCA, N (%)	105 (98)	38 (47)	34 (42)
ECOG PS 0–1, N (%)	102 (95)	81 (100)	81(100)
Albumin <35 g/L, N (%)	21 (20)	21 (26)	19 (23)

ASC, active symptom control; CCA, cholangiocarcinoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; *FGFR2*, fibroblast growth factor receptor 2; mFOLFOX, oxaliplatin, L-folinic acid and fluorouracil; NR, not reported; PS, performance status.

*Data cutoff 22 Mar 2019

Sources: Abou-Alfa et al, 2020;¹ Lamarca et al., 2019.⁵

Salienta-se o facto de todos os doentes do estudo FIGHT-202 serem portadores da translocação FGFR2, o que se desconhece nos doentes do estudo ABC-06, para além do facto de serem praticamente todos os colangiocarcinomas intra-hepáticos no estudo FIGHT-202 e um pouco menos de 50% no estudo ABC-06.

Foi necessário efetuar ajustamento das características dos doentes do estudo FIGHT-202 com os do estudo ABC-06, nomeadamente na idade, sexo, ECOG e albumina. A tabela 12 mostra as características dos doentes sem ajustamento e ajustadas.

Tabela 12 - Características dos doentes sem ajustamento e ajustadas

Treatment (study)	N/ESS	Mean age (years)	Male %	ECOG PS 0–1 %	Albumin ≥35 g/L %
Pemigatinib unadjusted (FIGHT-202)	98.0	55.1	39.8	94.9	78.6
Pemigatinib weighted to mFOLFOX+ASC	48.2	65.0	53.0	100.0	77.0
Pemigatinib weighted to ASC only	47.3	65.0	46.0	100.0	74.0

ASC; active symptom control; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESS, effective sample size.

*Data cutoff 22 Mar 2019

Sources: Abou-Alfa et al, 2020;¹ Lamarca et al., 2019.⁵

Salienta-se que existe uma redução para cerca de metade dos doentes na população ajustada.

Sobrevida global

A figura 4 mostra os resultados da comparação da MAIC para a sobrevida global, verificando-se um HR de 0,209 (IC 95% 0,127 a 0,313) favorável ao pemigatinib (Tabela 15).

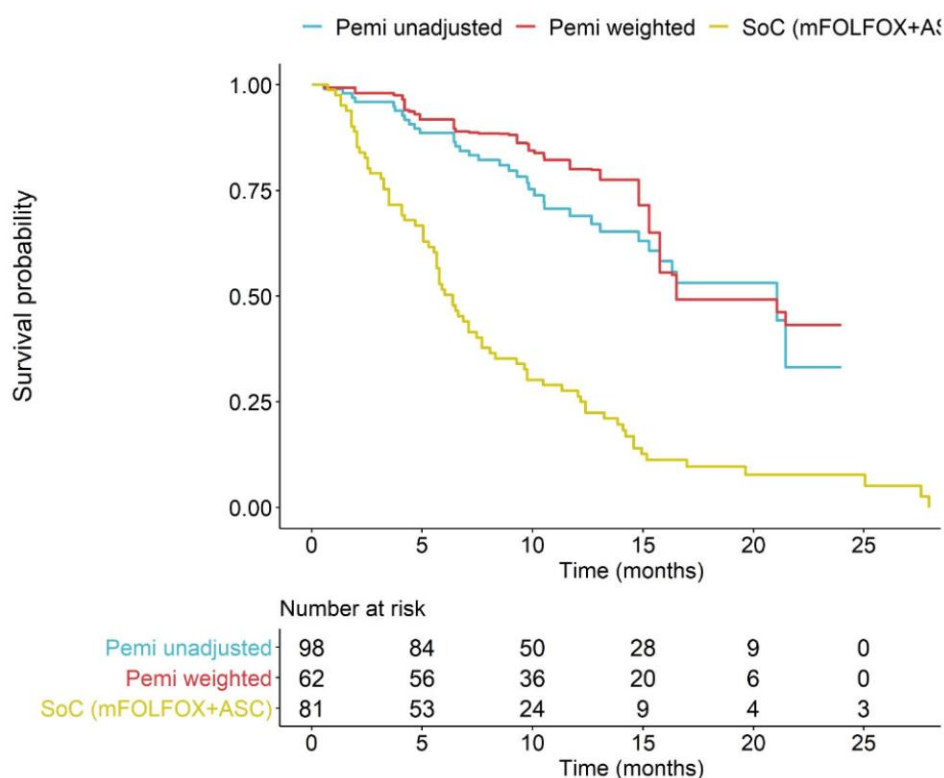


Figura 4 – Comparação da sobrevida global de pemigatinib com mFOLFOX

Tabela 13 - Comparação da sobrevida global de pemigatinib com mFOLFOX

Treatment (study)	N/ ESS	Events	Median (95% CI)
Pemigatinib unadjusted (FIGHT-202)	<u>98.0</u>	<u>35</u>	<u>21.06 (15.28, NA)</u>
Pemigatinib weighted (FIGHT-202)	<u>48.2</u>	<u>19</u>	<u>16.53 (15.28, NA)</u>
mFOLFOX+ASC (ABC-06)	<u>81.0</u>	<u>75</u>	<u>6.39 (5.54, 7.71)</u>

ASC, active symptom control; CI, confidence interval; ESS, effective sample size; KM, Kaplan–Meier; mFOLFOX, oxaliplatin, L-folinic acid and fluorouracil; NA, not available; OS, overall survival.

*Data cutoff 22 Mar 2019

Tabela 14 - Comparação da sobrevida global de pemigatinib com mFOLFOX

Method	Comparison	Hazard ratio (95% CI)
Unadjusted	Pemigatinib vs mFOLFOX+ASC	0.262 (0.174, 0.393)
Weighted bootstrapped CI	Pemigatinib vs mFOLFOX+ASC	0.209 (0.127, 0.313)

ASC, active symptom control; CI, confidence interval; mFOLFOX, oxaliplatin, L-folinic acid and fluorouracil; OS, overall survival.

*Data cutoff 22 Mar 2019

Sobrevida Livre de Progressão

A figura 5 mostra os resultados da comparação da MAIC para a PFS, verificando-se um HR de 0,436 (IC 95% 0,319 a 0,599) favorável ao pemigatinib (Tabela 16).

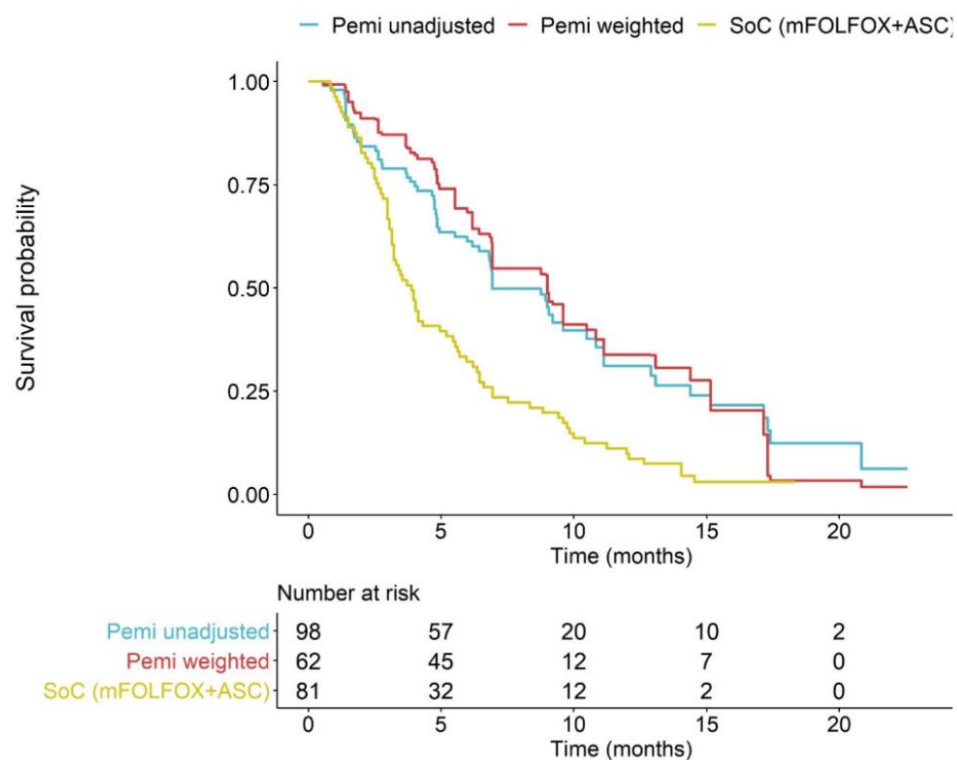


Figura 5 – Comparação da SLP de pemigatinib com mFOLFOX

Tabela 15 - Comparação da SLP de pemigatinib com mFOLFOX

Treatment (study)	N/ESS	Events	Median (95% CI)
Pemigatinib unadjusted (FIGHT-202)	98.0	63	6.93 (6.44, 10.48)
Pemigatinib weighted (FIGHT-202)	48.2	41	9.00 (6.44, 13.08)
mFOLFOX+ASC (ABC-06)	81.0	78	3.88 (3.14, 5.21)

ASC, active symptom control; CI, confidence interval; KM, Kaplan–Meier; mFOLFOX, oxaliplatin, L-folinic acid and fluorouracil; PFS, progression-free survival.

*Data cutoff 22 Mar 2019

Tabela 16 - Comparação da SLP de pemigatinib com mFOLFOX

Method	Comparison	Hazard ratio (95% CI)
Unadjusted	Pemigatinib vs mFOLFOX+ASC	0.484 (0.345, 0.678)
Weighted bootstrapped CI	Pemigatinib vs mFOLFOX+ASC	0.436 (0.319, 0.599)

ASC, active symptom control; CI, confidence interval; mFOLFOX, oxaliplatin, L-folinic acid and fluorouracil; PFS, progression-free survival.

*Data cutoff 22 Mar 2019

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida Global (9)

Na MAIC para a sobrevida global, verificando-se um HR de 0,209 (IC 95% 0,127 a 0,313) favorável ao pemigatinib em comparação com mFOLFOX.

Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do pemigatinib relativamente ao mFOLFOX no *outcome* sobrevida global.

Qualidade de Vida (9)

Não existem dados comparativos disponíveis para o *outcome* qualidade de vida.

Sobrevida Livre de Progressão (6)

NA MAIC para a PFS, verificando-se um HR de 0,436 (IC 95% 0,319 a 0,599) favorável ao pemigatinib em comparação com mFOLFOX.

Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do pemigatinib relativamente ao mFOLFOX no *outcome* sobrevida livre de progressão.

Taxa de resposta (5)

Não existem dados comparativos disponíveis para o *outcome* taxa de resposta.

Mortalidade associada ao tratamento (9)

Não existem dados comparativos disponíveis.

Interrupção do tratamento por eventos adversos (8)

Não existem dados comparativos disponíveis.

Eventos adversos grau 3-4 (7)

Não existem dados comparativos disponíveis.

Eventos adversos (6)

Não existem dados comparativos disponíveis.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência é baixa para todos os *outcomes*, dado tratar-se de uma comparação indireta, cujos dados do medicamento em avaliação são resultantes de uma MAIC entre um estudo de braço único e um braço de um estudo randomizado, no qual não existe correspondência entre as 2 populações, nem foi possível o ajustamento adequado na MAIC.

Dado tratar-se de uma doença rara que está a ser avaliada, com reduzidas opções terapêuticas eficazes e com um potencial benefício de amplitude considerável *versus* o comparador selecionado, aceitou-se a comparação realizada, apesar do elevado grau de incerteza a que a mesma se associa.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de Pemazyre (pemigatinib) “em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com uma fusão ou

rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior”.

Observou-se que o único estudo realizado com pemigatinib é o estudo FIGHT-202, prospetivo, braço-único, aberto, de fase 2, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de pemigatinib em doentes com colangiocarcinoma avançado/metastático, com progressão de doença após pelo menos uma linha de tratamento.

Os dados do estudo não são adequados para a presente avaliação comparativa do pemigatinib com as opções de quimioterapia utilizada na segunda linha terapêutica dos colangiocarcinomas avançados, de acordo com a matriz de avaliação definida.

A empresa realizou uma revisão sistemática da literatura, com metodologia adequada para identificação dos estudos com terapêuticas utilizadas nos doentes definidos na indicação terapêutica em avaliação.

Como o estudo FIGHT-202 é um ensaio de um braço único, não comparativo da eficácia e segurança do pemigatinib, foi necessária a realização de uma MAIC para comparação com mFOLFOX.

Observou-se que aquando do ajustamento existiu uma redução de 50% dos doentes incluídos no estudo FIGHT-202 e que existem diferenças entre as populações que não foi possível anular, o que reduziu a confiança nos resultados.

Dado tratar-se de uma doença rara, optou-se por considerar os resultados possíveis da MAIC como adequados para a análise comparativa, contudo associada a um elevado grau de incerteza e uma impossibilidade de definir a magnitude do efeito.

Verificou-se que na MAIC o pemigatinib apresenta sugestão de aumento da sobrevida global relativamente ao mFOLFOX HR de 0,209 (IC 95% 0,127 a 0,313).

Verificou-se ainda que os resultados do pemigatinib na sobrevida livre de progressão também foram favoráveis ao pemigatinib.

Constatou-se que não existem dados comparativos de segurança, contudo no estudo FIGHT-202 não foram identificados problemas significativos de manuseamento do pemigatinib pelos investigadores, nomeadamente em questões de segurança.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do pemigatinib relativamente à quimioterapia baseada em fluoropirimidinas.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de Pemazyre (pemigatinib) “em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do pemigatinib relativamente à quimioterapia baseada em fluoropirimidinas.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Na MAIC o pemigatinib apresenta sugestão de aumento da sobrevida global relativamente ao mFOLFOX HR de 0,209 (IC 95% 0,127 a 0,313).
- Na MAIC os resultados do pemigatinib na sobrevida livre de progressão também foram favoráveis ao pemigatinib. Não existem dados da taxa de resposta objetiva ou da qualidade de vida.
- Na MAIC aquando do ajustamento existiu uma redução de 50% dos doentes incluídos no estudo FIGHT-202 e que existem diferenças entre as populações que não foram possíveis anular, o que reduziu a confiança nos resultados.
- Não existem dados comparativos de segurança, contudo no estudo FIGHT-2020 não foram identificados problemas significativos de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica do medicamento Pemazyre (pemigatinib) em monoterapia no tratamento de adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com uma fusão ou rearranjo do recetor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que progrediu após pelo menos uma linha de terapêutica sistémica anterior.

O comparador foi oxaliplatina, folinato de cálcio e fluorouracilo (mFOLFOX) com melhores cuidados de suporte (mFOLFOX+ASC).

O estudo utiliza um modelo de Markov de simulação de coortes que avalia transições possíveis entre estádios de saúde e uma abordagem de sobrevivência repartida em 5 estádios. Inicialmente todos os doentes se incluem no estágio de saúde 'sem progressão, em tratamento'. Após a interrupção do tratamento, os doentes transitam para o estágio 'sem progressão, sem tratamento'; quando a doença progride transitam para o estágio "doença em progressão, em tratamento"; após a interrupção do tratamento e progressão da doença, os doentes transitam para o estágio "doença em progressão, sem tratamento".

O horizonte foi definido como 40 anos, ao fim dos quais 99,47% dos doentes no braço do pemigatinib morreram.

A sobrevivência global (OS) no braço que incluiu o pemigatinib foi extrapolada a partir dos dados de KM do ensaio FIGHT-202 dos doentes da Coorte A (doentes com rearranjos ou fusões de FGFR2). O estudo FIGHT-202 é um ensaio clínico prospetivo, de fase 2, multicêntrico, de braço único, sem comparador, que teve início em janeiro de 2017. Foi utilizada uma comparação indireta ajustada para ajustar e corresponder às características da população que recebeu a alternativa mFOLFOX + ASC no ensaio ABC-06. O ensaio clínico ABC-06 (ensaio de fase 3, controlado, aleatorizado, aberto) avaliou os ASC ou a combinação de ASC e quimioterapia com mFOLFOX em doentes com cancro do trato biliar (BTC), localmente avançado ou metastático, que haviam recebido quimioterapia prévia com cisplatina/gemcitabina. A OS do braço de tratamento ASC foi extrapolada a partir dos dados de KM do ensaio ABC-06. O mesmo método foi aplicado para extrapolar as curvas de sobrevivência livre de progressão (PFS).

Para cada braço de tratamento, uma vez que o tratamento com pemigatinib não deve ser continuado para além da progressão, o tempo em tratamento (TOT) e foi fixado igual à PFS em qualquer ciclo em que o TOT exceda a PFS.

Foi medida a qualidade de vida no âmbito do ensaio FIGHT-202, com base no EORTC QLQ-C30. Foi utilizado o algoritmo de mapeamento mais habitualmente considerado no caso do cancro para obter dados na escala EQ-5D-3L. Foram utilizadas as tarifas portuguesas para obter as utilidades.

Foi considerado o custo de administração do medicamento, no caso do comparador (o tratamento avaliado consiste num comprimido oral). Foram considerados os custos de seguimento, com base em *guidelines* internacionais adaptadas à prática clínica portuguesa por um painel de peritos. Foram considerados os custos de fim de vida com base no preço de um internamento de severidade 4 por doença maligna do sistema hepatobiliar e/ou pâncreas. Foram considerados 5 testes de diagnóstico FGFR2 por doente tratado com pemigatinib.

O estudo foi considerado válido para a tomada de decisão. Considerou-se que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução do seu preço.

No seguimento desta recomendação, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico.
2. Relatório completo da revisão sistemática da literatura realizada pela empresa.
3. Relatório completo da MAIC realizada pela empresa.