

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder
FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie)

Vom 7. Oktober 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pemigatinib (Pemazyre) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pemigatinib ist der 15. April 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pemigatinib zur Behandlung des Cholangiokarzinoms (mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mind. 1 Vortherapie) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-12) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pemigatinib nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pemigatinib (Pemazyre) gemäß Fachinformation

Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Oktober 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pemigatinib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie FIGHT-202 vor. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht adjustierter indirekter Vergleich zum Gesamtüberleben aus der Studie FIGHT-202 im Vergleich zur Population der Publikation Jain et al., 2018² vorgelegt.

Studie FIGHT-202

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom, die bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Die Studie wurde in 67 Studienzentren überwiegend in Europa und USA durchgeführt. Die Studie startete im Januar 2017 und ist derzeit noch laufend.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom

² Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F, et al. Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: a unique clinical phenotype. JCO Precision Oncology 2018(2):1–12.

basierend auf genetischen Tests zum FGF-/FGFR-Status. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der Testergebnisse in Kohorten eingeteilt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Kohorte A der Studie FIGHT-202 die für die Nutzenbewertung von Pemigatinib relevante Teilpopulation. Kohorte A umfasst Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht. Zu Kohorte B werden Patientinnen und Patienten mit FGF-/FGFR-Veränderungen zugeordnet, welche keine Fusionen oder Rearrangements im FGFR2 aufweisen. In Kohorte C wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen keine Veränderungen im FGF/FGFR nachweisbar sind. Die Kohorten B und C entsprechen nicht dem zugelassenem Anwendungsgebiet und werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zum Datenschnitt am 22. März 2019 besteht die relevante Studienpopulation aus 107 Patientinnen und Patienten. Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 wurde eine Person nachrekrutiert, sodass sich der Stichprobenumfang zum späteren Datenschnitt auf 108 Personen beläuft.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten beträgt 55 Jahre. Der Anteil der eingeschlossenen Frauen ist größer als der Männeranteil (38,9 % vs. 61,1 %). Bis auf eine Testperson weisen alle Studienteilnehmenden eine intrahepatische Tumorlokalisierung auf und wurden mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Krebstherapie behandelt. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation zeigt zu Baseline einen ECOG-Status von 0 oder 1.

Die Studienteilnehmenden erhielten Pemigatinib in aufeinanderfolgenden 21-tägigen Therapiezyklen. Die Therapie mit Pemigatinib erfolgte bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder Rücknahme der Einverständniserklärung. An das Therapieende schloss sich eine 30-tägige Nachbeobachtung bzgl. Sicherheit an. Krankheits- und/oder Vitalstatus wurden nach Therapieende in der Langzeitnachbeobachtung erfasst.

Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 erhielten die Patientinnen und Patienten im Mittel ca. 300 Tage, im Median 220 Tage die Studienmedikation. Die Anzahl der durchlaufenen Therapiezyklen beläuft sich im Mittel auf 14,3 bzw. im Median auf 10,5. Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 wurde die Einnahme von Pemigatinib von 48,1% der Studienteilnehmenden unterbrochen bzw. die Dosis von 22,1 % der Studienteilnehmenden reduziert.

Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 haben 90,7 % der Patientinnen und Patienten die Therapie überwiegend aufgrund von Krankheitsprogression (67,6 %) abgebrochen. Der Abbruch bzw. das Ausscheiden aus der Studie erfolgte für 67,6 % der Patientinnen und Patienten größtenteils durch das Versterben der betreffenden Patientinnen und Patienten (55,6 %).

Mit dem Dossier wurden Ergebnisse zu 4 Datenschnitten (22. März 2019, 30. August 2019, 15. Oktober 2019, 07. April 2020) eingereicht. Keiner der Datenschnitte war in den Studienunterlagen präspezifiziert. Die Datenschnitte vom 22. März 2019 und 7. April 2020 waren Interimsdatenschnitte für die Zulassungsbehörde. Weitere Informationen zur Begründung der gewählten Datenschnitte legte der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Für die vorliegende Bewertung wird der Datenschnitt vom 7. April 2020 für die Endpunkte

Mortalität und Sicherheit und der Datenschnitt vom 22. März 2019 für die Endpunkte der eingesetzten PRO-Instrumente herangezogen, da diese die jeweils längste Nachbeobachtungszeit aufweisen.

Indirekter Vergleich zur Population der Publikation Jain et al., 2018

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen indirekten Vergleich zum Gesamtüberleben Daten zur Population der Publikation Jain et al., 2018 vor.

Dieser indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung von Pemigatinib aufgrund von folgender Unsicherheiten nicht herangezogen:

Um eine vermeintliche Vergleichbarkeit in der Operationalisierung zur Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben für den indirekten Vergleich herzustellen, wurde für die Patientinnen und Patienten der Studie FIGHT-202 der Startzeitpunkt zur Nachbeobachtung für Gesamtüberleben vom Beginn der Therapie mit Pemigatinib auf den Diagnosezeitpunkt rückdatiert. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten bis zum Beginn der Therapie mit Pemigatinib überlebt haben müssen, um überhaupt in der Studie FIGHT-202 berücksichtigt werden zu können, was einen Selektionsbias ergibt. Wahrscheinlich führt diese Selektion zum Einschluss von Patientinnen und Patienten mit geringerer Krankheitschwere. Somit resultiert das Rückdatieren für den Zeitraum ab Diagnosedatum bis Behandlungsbeginn mit Pemigatinib in einem Immortal Time Bias, was wahrscheinlich in eine Überschätzung der Überlebenszeit im Vergleich zur externen Kontrollgruppe mündet.

Darüber hinaus liegen weitere Einschränkungen für den indirekten Vergleich vor, die zu einer hohen Unsicherheit bzgl. der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen führen. Die externe Kontrollpopulation ist eine Studie zum natürlichen Verlauf des Cholangiokarzinoms bei Personen mit einer FGFR-Genomabberation. Diese Genomabberation war nicht auf die Fusionen oder Rearrangements im FGFR2-Gen beschränkt. Von den 95 in der externen Kontrollpopulation berücksichtigten Patientinnen und Patienten wiesen 63 eine Veränderung im FGFR2 auf. Es bleibt unklar, ob es sich dabei stets um Fusionen oder Rearrangements handelte. Zusätzlich wurden auch Patientinnen und Patienten im nicht metastasierten oder inoperablen Erkrankungsstadium bei Jain et al. berücksichtigt. Zudem waren ein Teil der 63 Patientinnen und Patienten mit einer FGFR-gerichteten Therapie behandelt worden, weshalb der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich auf die Patientinnen und Patienten beschränkte, die keine FGFR-gerichtete Therapie bekamen (n = 50). Welche Therapien im Einzelnen verabreicht wurden, geht aus der Publikation nicht hervor. Beschreibungen zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der externen Kontrollgruppe (n = 50) liegen in der Publikation ebenfalls nicht vor.

In der Gesamtschau liegt ein naiver (ohne Brückenkompator) indirekter Vergleich mit gravierenden methodischen Schwächen aufgrund der Rückdatierung des Beginns der Beobachtungszeit vor. Die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen kann aufgrund der fehlenden Angaben bzw. fehlenden Darstellungen in der Publikation von Jain et al. nicht beurteilt werden. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Gesamtüberleben lassen somit keine verlässlichen Aussagen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pemigatinib zu.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Studie FIGHT-202 operationalisiert als Zeit zwischen dem ersten Tag der Behandlung mit Pemigatinib bis zum Tod jedweder Ursache.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich insgesamt anhand der Ergebnisse der Studie FIGHT-202 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie FIGHT-202 operationalisiert als Zeit ab Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein zentrales Review-Komitee und basiert auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Komponente „Krankheitsprogression“ basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde. Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie FIGHT-202 wird mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Wegen fehlender Angaben zu Rücklaufquoten und deskriptiven Analysen zum Datenschnitt am 7. April 2020 werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22. März 2019 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patientinnen und Patienten mit Mittel 11,8 (SD: 7,9) bzw. im Median 10 (min: 1; max: 34) Therapiezyklen durchlaufen. Die Rücklaufquoten nahmen im Studienverlauf ab und waren nur bis zu den Erhebungszeitpunkten zu Zyklus 3 und 6 zum Datenschnitt am 22. März 2019 ausreichend hoch (> 70%).

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer absolute Scores sowie deren mittlere und mediane Veränderungen zu Baseline dar. Höhere Werte weisen dabei auf eine stärker ausgeprägte Symptomatik hin.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Morbidität ist nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie FIGHT-202 mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Wegen fehlender Angaben zu Rücklaufquoten und deskriptiven Analysen zum Datenschnitt am 7. April 2020 werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22. März 2019 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patientinnen und Patienten mit Mittel 11,8 (SD: 7,9) bzw. im Median 10 (min: 1; max: 34) Therapiezyklen durchlaufen. Die Rücklaufquoten nahmen im Studienverlauf ab und waren nur bis zu den Erhebungszeitpunkten zu Zyklus 3 und 6 zum Datenschnitt am 22. März 2019 ausreichend hoch (> 70%).

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer absolute Scores sowie deren mittlere und mediane Veränderungen zu Baseline dar. Höhere Werte bedeuten dabei bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

EORTC-QLQ-BIL21

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wird in der Studie FIGHT-202 mittels EORTC QLQ-BIL21 nur in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea erhoben.

Wegen fehlender Angaben zu Rücklaufquoten und deskriptiven Analysen zum Datenschnitt am 7. April 2020 werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22. März 2019 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patientinnen und Patienten mit Mittel 11,8 (SD: 7,9) bzw. im Median 10 (min: 1; max: 34) Therapiezyklen durchlaufen. Die Rücklaufquoten nahmen im Studienverlauf ab und waren nur bis zu den Erhebungszeitpunkt zu Zyklus 3 zum Datenschnitt am 22. März 2019 ausreichend hoch (> 70%).

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer absolute Scores sowie deren mittlere und mediane Veränderungen zu Baseline dar. Die Spanne des Scores liegt zwischen 0 und 100 Punkten; je höher der Score, desto schlechter ist die krankheitsspezifische Lebensqualität.

Insgesamt ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Lebensqualität wegen fehlender vergleichender Daten vorliegen nicht möglich.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 (+ 5) Tage nach Abbruch oder Beendigung der Therapie mit Pemigatinib erhoben. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 7. April 2020 herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei allen für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Es wurden schwerwiegende UE berichtet. Zu den häufigsten SUE zählen SUE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere UE traten bei 66,7% der Studienteilnehmenden auf. Am häufigsten wurden schwere UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ berichtet.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Therapie mit Pemigatinib wurde von 7 der 108 Patientinnen und Patienten (6,5 %) aufgrund von UE abgebrochen.

UE von besonderem Interesse

Die Mehrheit der für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten berichtete das Auftreten von UE von besonderem klinischem Interesse (84,3%). Am häufigsten wurden UE in den Gruppen „Hyperphosphatämie“ und „Nageltoxizität“ berichtet. Die UE von besonderem klinischem Interesse wiesen nur zu einem geringen Anteil die NCI-CTCAE-Schweregrade 3 und 4 auf. Schwere UE von besonderem klinischem Interesse traten hauptsächlich in der Gruppe „Hypophosphatämie“ auf.

Die im Dossier vorgelegten spezifizierten PT der Gruppen „Nageltoxizität“ und „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ weisen Inkonsistenzen hinsichtlich der Auswahl und Darstellung der PT auf. Daraus resultieren Unsicherheiten hinsichtlich der Validität der ausgewählten UE von besonderem klinischen Interesse.

Zusammenfassend ist aufgrund der fehlenden Kontrollpopulation keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pemigatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, liegen aus der unkontrollierten Studie FIGHT-Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte indirekte Vergleich zum Gesamtüberleben gegenüber Daten der Publikation Jain et al., 2018 wird nicht herangezogen. Als Limitationen sind hier methodische Schwächen aufgrund der Rückdatierung des Beginns der Beobachtungszeit sowie die fehlenden Angaben bzw. fehlenden Darstellungen in der Publikation von Jain et al. zu nennen, so dass die Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen nicht beurteilt werden kann.

Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Pemigatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-

Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pemazyre mit dem Wirkstoff Pemigatinib.

Pemigatinib wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Pemigatinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Für die Nutzenbewertung liegen aus der unkontrollierten Studie FIGHT-202 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zum Gesamtüberleben der Studie FIGHT-202 im Vergleich zur Population der Publikation Jain et al., 2018 vorgelegt.

Der dargelegte indirekte Vergleich wird nicht herangezogen. Dies wird mit methodischen Schwächen sowie fehlenden Angaben bzw. fehlenden Darstellungen in der Publikation von Jain et al. begründet, da eine Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen nicht beurteilt werden kann.

Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Insgesamt wird für Pemigatinib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen.

Es besteht insbesondere Unsicherheit im Hinblick auf den Anteilswert eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement. Dieser Unsicherheit sollte mithilfe einer größeren Spanne Rechnung getragen werden. Zudem können sich bei Einbezug der Karzinome der Gallenblase zusätzliche Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

[Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Pemazyre (Wirkstoff: Pemigatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pemigatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pemigatinib	täglich an den Tagen 1 - 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	14	243,6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pemigatinib	13,5 mg	13,5 mg	1 x 13,5 mg	243,6	243,6 x 13,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pemigatinib	14	9.534,49 €	1,77 €	541,24 €	8.991,48 €

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Packung oder Leistung	Behandlungs- tage/Jahr	Jahres- kosten/ Patientin bzw. Patient
Pemigatinib	Bestimmung des FGFR2-Status Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften (GOP Ziffer 19453)	75,42 €	1	75,42 €
	Augenärztliche Untersuchung (GOP Ziffern 06211, 06212 und 06220)	15,36 € - 17,47 €	4	61,44 - 69,88
	Optische Kohärenztomographie zur Diagnostik am rechten und linken Auge (GOP Ziffern 06336 und 06337)	89,88 €	5	449,4 €
	Überwachung des Blut- Phosphatspiegels (GOP Ziffer 32197)	patientenindividuell unterschiedlich		

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 30. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pemigatinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juli 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 24. August 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. September 2021 22. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken