



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Pemigatinib

Vom 7. Oktober 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme der Incyte Biosciences Germany GmbH	40

zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	77
zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	79
zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	81
zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	82
zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	83
5.2 Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH	90
5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	95
5.4 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGVS.....	100
5.5 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	124
5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	132
D. Anlagen.....	138
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	138

A. Tragende Gründe und Beschluss

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

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

2.1.1 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 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

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.

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 Tumorlokalisation 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 Brückenkomparator) 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 unkontrollierte 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	Behandlungstage/Jahr	Jahreskosten/ 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 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Packung oder Leistung	Behandlungs- tage/Jahr	Jahres- kosten/ Patientin bzw. Patient
	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



5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.09.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pemigatinib wie folgt ergänzt:

Pemigatinib

Beschluss vom: 7. Oktober 2021

In Kraft getreten am: 7. Oktober 2021

BAnz AT 10.11.2021 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Pemigatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pemigatinib:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie FIGHT-202: offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie

Datenschnitt vom 7. April 2020: Mortalität und Sicherheit

Datenschnitt vom 22. März 2019: Endpunkte der eingesetzten PRO-Instrumente

Mortalität

Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 07. April 2020 Efficacy Evaluable Population n = 108
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten n (%)
Gesamtüberleben	17,5 [14,4; 22,9] 63 (58,3)

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juli 2021) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Kohorte A der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 07.April 2020 Efficacy Evaluable Population n = 108
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten n (%)
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b	7,03 [6,08; 10,48] 81 (75)

Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 22. März 2019 Efficacy Evaluable Population ^c				
	EORTC-QLQ-C30-Symptomskala/-item				
	Baseline	Zyklus 3, Tag 1		Zyklus 6, Tag 1	
	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)
Fatigue	103 (96,3) 32,8 (24,5) 33,3 (0;100)	92 (86,0) 34,3 (22,2) 33,3 (0; 100)	89 (83,2) 2,3 (22,4) 0 (-67; 67)	77 (72,0) 37,1 (25,9) 33,3 (0; 100)	75 (70,1) 6,7 (23,9) 11,1 (-78; 56)
Übelkeit und Erbrechen	102 (95,3) 9,8 (15,6) 0 (0; 67)	92 (86,0) 10,9 (19,5) 0 (0; 100)	88 (82,2) 2,1 (20,5) 0 (-33; 100)	77 (72,0) 10,4 (15,3) 0 (0; 67)	74 (69,2) 1,6 (16,4) 0 (-33; 50)
Schmerz	103 (96,3) 25,2 (24,0) 16,7 (0; 100)	90 (84,1) 23,5 (23,8) 16,7 (0; 100)	87 (81,3) -1,5 (25,1) 0 (-83; 67)	76 (71,0) 30,3 (30,3) 33,3 (0; 100)	74 (69,2) 8,6 (27,2) 0 (-67;100)
Dyspnoe	103 (96,3) 21,4 (25,9) 0 (0; 100)	91 (85,0) 15,4 (24,0) 0 (0; 100)	88 (82,2) -5,7 (19,1) 0 (-67; 33)	77 (72,0) 17,3 (25,7) 0 (0; 100)	75 (70,1) -4,9 (21,7) 0 (-67; 33)
Appetitverlust	102 (95,3) 21,2 (26,9) 0 (0; 100)	92 (86,0) 24,6 (31,6) 0 (0; 100)	88 (82,2) 4,2 (37,1) 0 (-100; 100)	77 (72,0) 29,0 (28,8) 33,3 (0; 100)	74 (69,2) 9,0 (33,2) 0 (-100; 100)
Schlaflosigkeit	102 (95,3) 24,2 (27,4) 33,3 (0; 100)	92 (86,0) 22,1 (25,8) 33,3 (0; 100)	88 (82,2) -1,1 (24,0) 0,0 (-67; 67)	77 (72,0) 26,8 (30,1) 33,3 (0; 100)	74 (69,2) 5,0 (31,1) 0,0 (-67; 100)
Obstipation	103 (96,3) 18,4 (27,9)	92 (86,0) 22,5 (30,1)	89 (83,2) 4,1 (33,6)	77 (72,0) 23,8 (25,9)	75 (70,1) 7,6 (26,0)

Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 22. März 2019 Efficacy Evaluable Population ^c				
	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (-100; 100)	33,3 (0; 100)	0 (-67; 100)
Diarrhö	103 (96,3) 12,0 (20,8) 0 (0; 100)	91 (85,0) 16,1 (25,5) 0 (0; 100)	88 (82,2) 3,0 (22,4) 0 (-33; 67)	77 (72,0) 15,2 (23,3) 0 (0; 100)	75 (70,1) 4,0 (27,4) 0 (-100; 100)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 22. März 2019 Efficacy Evaluable Population ^c				
	Gesundheitsspezifische Lebensqualität				
EORTC-QLQ-C30-Symptomskala/-item					
	Baseline	Zyklus 3, Tag 1		Zyklus 6, Tag 1	
	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)
Körperliche Funktion	103 (96,3) 80,0 (18,6) 86,7 (13; 100)	92 (86,0) 78,1 (19,1) 80 (20; 100)	89 (83,2) -2,7 (16,7) 0,0 (-53; 33)	77 (72,0) 76,6 (19,7) 80 (20; 100)	75 (70,1) -4,0 (16,1) 0,0 (-47; 33)
Rollenfunktion	103 (96,3) 75,1 (25,8) 83,3 (0; 100)	92 (86,0) 77,5 (25,4) 83,3 (0; 100)	89 (83,2) 0,2 (26,9) 0,0 (-67; 67)	76 (71,0) 67,3 (26,9) 66,7 (0; 100)	74 (69,2) -9,0 (25,6) 0,0 (-100; 50)
Emotionale Funktion	103 (96,3) 78,1 (21,9) 83,3 (17; 100)	91 (85,0) 79,3 (22,2) 83,3 (0; 100)	88 (82,2) 1,8 (17,2) 0,0 (-33; 75)	77 (72,0) 79,8 (22,6) 83,3 (0; 100)	75 (70,1) -0,1 (16,6) 0,0 (-42; 42)
Kognitive Funktion	102 (95,3) 86,9 (16,7) 83,3 (17; 100)	91 (85,0) 85,2 (18,8) 83,3 (0; 100)	87 (81,3) -1,9 (17,7) 0,0 (-67; 33)	76 (71,0) 81,4 (19,2) 83,3 (33; 100)	73 (68,2) -5,5 (19,1) 0,0 (-67; 50)
Soziale Funktion	103 (96,3) 77,2 (26,3) 83,3 (0; 100)	90 (84,1) 76,3 (26,4) 83,3 (0; 100)	87 (81,3) -2,1 (25,0) 0,0 (-100; 50)	77 (72,0) 71,6 (28,1) 66,7 (0; 100)	75 (70,1) -8,4 (26,1) 0,0 (-100; 50)
Gesamteinschätzung	102 (95,3) 67,3 (19,2) 66,7 (25; 100)	91 (85,0) 65,7 (19,5) 66,7 (0; 100)	87 (81,3) -2,2 (19,9) 0,0 (-50; 50)	76 (71,0) 63,0 (20,2) 66,7 (0; 100)	73 (68,2) -6,4 (19,2) -8,3 (-50; 50)
Krankheitsspezifische Lebensqualität					
EORTC-QLQ-BIL21-Symptomskala/-item					

	Kohorte A^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 22. März 2019 Efficacy Evaluable Population^c		
	Baseline	Zyklus 3, Tag 1	
	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)
Angst	82 (93,2) 42,4 (24,7) 41,7 (0; 100)	70 (79,5) 38,9 (26,1) 33,3 (0; 100)	67 (76,1) -4,3 (16,9) 0,0 (-50; 42)
Drainagen	80 (90,9) 3,3 (11,2) 0,0 (0; 67)	63 (71,6) 1,6 (9,3) 0,0 (0; 67)	62 (70,5) -1,6 (11,2) 0,0 (-67; 33)
Nahrungsaufnahme	83 (94,3) 17,7 (17,3) 16,7 (0; 67)	70 (79,5) 28,5 (22,9) 25,0 (0; 100)	68 (77,3) 13,4 (26,4) 8,3 (-42; 83)
Ikterus	83 (94,3) 6,4 (12,2) 0,0 (0; 67)	70 (79,5) 7,1 (10,2) 0,0 (0; 33)	68 (77,3) 2,5 (10,5) 0,0 (-33; 33)
Schmerz	83 (94,3) 24,9 (19,5) 25,0 (0; 83)	70 (79,5) 20,2 (18,4) 16,7 (0; 100)	68 (77,3) -4,0 (17,5) 0,0 (-75; 42)
Nebenwirkungen	80 (90,9) 28,3 (31,4) 33,3 (0; 100)	69 (78,4) 29,5 (22,5) 33,3 (0; 100)	64 (72,7) 4,7 (33,5) 0,0 (-100; 67)
Müdigkeit	83 (94,3) 43,0 (30,5) 33,3 (0; 100)	70 (79,5) 38,9 (27,3) 33,3 (0; 100)	68 (77,3) -2,5 (30,3) 0,0 (-78; 78)
Gewichtsverlust	82 (93,2) 19,1 (30,1) 0,0 (0; 100)	70 (79,5) 14,3 (26,4) 0,0 (0; 100)	67 (76,1) -4,0 (25,6) 0,0 (-100; 67)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07. April 2020; Sicherheitspopulation N=108
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	108 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	46 (42,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad 3 und 4)	72 (66,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	7 (6,5)
UE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 und 4 mit Inzidenz ≥ 5 %	
SOC	
PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (23,1)
Abdominale Schmerzen	6 (5,6)
Stomatitis	9 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (8,3)
Fatigue	5 (4,6)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	11 (10,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (13,9)
Untersuchungen	14 (13,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (20,4)
Hypophosphatämie	16 (14,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (9,3)
Arthralgie	7 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (7,4)
Hand-Fuß-Syndrom	7 (6,5)
Gefäßerkrankungen	7 (6,5)

Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07. April 2020; Sicherheitspopulation N=108	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUE mit Inzidenz ≥ 5 %		
SOC		
PT		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (11,1)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (5,6)	
Pyrexie	5 (4,6)	
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	9 (8,3)	
Cholangitis	5 (4,6)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (13,9)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (7,4)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (4,6)	
UE von besonderem klinischem Interesse		
PT		
	Gesamt n (%)	NCI-CTCAE-Grade 3 und 4 n (%)
UE von besonderem klinischem Interesse	91 (84,3)	20 (18,5)
Nageltoxizität ^d	60 (55,6)	3 (2,8)
Schwerwiegende Netzhautablösungen ^d	5 (4,6)	1 (0,9)
Hyperphosphatämie	63 (58,3)	-
Hypophosphatämie	29 (26,9)	16 (14,8)
^a Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht ^b Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 A, Stand vom 30. März 2021 ^c Efficacy Evaluable Population der Kohorte A umfasst zum Datenschnitt am 22. März 2019 107 Personen ^d Es gibt Diskrepanzen zwischen den im SAP-Amendment 1 vom 15. April 2019 festgelegten PT und den in Addendum 2 des Studienberichts dargestellten PT. Es ist unklar, aus welchen PT sich die Gruppen der UE von besonderem Interesse zusammensetzen.		

Endpunkt	Kohorte A^a der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07. April 2020; Sicherheitspopulation N=108
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
<p>Verwendete Abkürzungen: EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; EORTC QLQ-BIL21 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = Preferred Term; SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

35 – 300 Patientinnen und Patienten

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: 15. September 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pemigatinib	156 451,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich
Gesamt:	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2021)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Oktober 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 10. November 2021
BAnz AT 10.11.2021 B1

Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pemigatinib
(Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement,
nach mindestens 1 Vortherapie)**

Vom 7. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.09.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pemigatinib wie folgt ergänzt:

Pemigatinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Pemigatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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



Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pemigatinib:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie FIGHT-202: offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie

Datenschnitt vom 7. April 2020: Mortalität und Sicherheit

Datenschnitt vom 22. März 2019: Endpunkte der eingesetzten PRO-Instrumente

Mortalität

Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 7. April 2020 Efficacy Evaluable Population n = 108
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten n (%)
Gesamtüberleben	17,5 [14,4; 22,9] 63 (58,3)

Morbidität

Endpunkt	Kohorte A der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 7. April 2020 Efficacy Evaluable Population n = 108
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten n (%)
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b	7,03 [6,08; 10,48] 81 (75)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juli 2021), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 22. März 2019 Efficacy Evaluable Population ^c				
----------	---	--	--	--	--

	Baseline		Zyklus 3, Tag 1		Zyklus 6, Tag 1	
	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)	
Fatigue	103 (96,3) 32,8 (24,5) 33,3 (0; 100)	92 (86,0) 34,3 (22,2) 33,3 (0; 100)	89 (83,2) 2,3 (22,4) 0 (-67; 67)	77 (72,0) 37,1 (25,9) 33,3 (0; 100)	75 (70,1) 6,7 (23,9) 11,1 (-78; 56)	
Übelkeit und Erbrechen	102 (95,3) 9,8 (15,6) 0 (0; 67)	92 (86,0) 10,9 (19,5) 0 (0; 100)	88 (82,2) 2,1 (20,5) 0 (-33; 100)	77 (72,0) 10,4 (15,3) 0 (0; 67)	74 (69,2) 1,6 (16,4) 0 (-33; 50)	
Schmerz	103 (96,3) 25,2 (24,0) 16,7 (0; 100)	90 (84,1) 23,5 (23,8) 16,7 (0; 100)	87 (81,3) -1,5 (25,1) 0 (-83; 67)	76 (71,0) 30,3 (30,3) 33,3 (0; 100)	74 (69,2) 8,6 (27,2) 0 (-67; 100)	
Dyspnoe	103 (96,3) 21,4 (25,9) 0 (0; 100)	91 (85,0) 15,4 (24,0) 0 (0; 100)	88 (82,2) -5,7 (19,1) 0 (-67; 33)	77 (72,0) 17,3 (25,7) 0 (0; 100)	75 (70,1) -4,9 (21,7) 0 (-67; 33)	
Appetitverlust	102 (95,3) 21,2 (26,9) 0 (0; 100)	92 (86,0) 24,6 (31,6) 0 (0; 100)	88 (82,2) 4,2 (37,1) 0 (-100; 100)	77 (72,0) 29,0 (28,8) 33,3 (0; 100)	74 (69,2) 9,0 (33,2) 0 (-100; 100)	
Schlaflosigkeit	102 (95,3) 24,2 (27,4) 33,3 (0; 100)	92 (86,0) 22,1 (25,8) 33,3 (0; 100)	88 (82,2) -1,1 (24,0) 0,0 (-67; 67)	77 (72,0) 26,8 (30,1) 33,3 (0; 100)	74 (69,2) 5,0 (31,1) 0,0 (-67; 100)	
Obstipation	103 (96,3) 18,4 (27,9) 0 (0; 100)	92 (86,0) 22,5 (30,1) 0 (0; 100)	89 (83,2) 4,1 (33,6) 0 (-100; 100)	77 (72,0) 23,8 (25,9) 33,3 (0; 100)	75 (70,1) 7,6 (26,0) 0 (-67; 100)	
Diarrhö	103 (96,3) 12,0 (20,8) 0 (0; 100)	91 (85,0) 16,1 (25,5) 0 (0; 100)	88 (82,2) 3,0 (22,4) 0 (-33; 67)	77 (72,0) 15,2 (23,3) 0 (0; 100)	75 (70,1) 4,0 (27,4) 0 (-100; 100)	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 22. März 2019 Efficacy Evaluable Population ^c					

	Baseline		Zyklus 3, Tag 1		Zyklus 6, Tag 1	
	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)	
Körperliche Funktion	103 (96,3) 80,0 (18,6) 86,7 (13; 100)	92 (86,0) 78,1 (19,1) 80 (20; 100)	89 (83,2) -2,7 (16,7) 0,0 (-53; 33)	77 (72,0) 76,6 (19,7) 80 (20; 100)	75 (70,1) -4,0 (16,1) 0,0 (-47; 33)	
Rollenfunktion	103 (96,3) 75,1 (25,8) 83,3 (0; 100)	92 (86,0) 77,5 (25,4) 83,3 (0; 100)	89 (83,2) 0,2 (26,9) 0,0 (-67; 67)	76 (71,0) 67,3 (26,9) 66,7 (0; 100)	74 (69,2) -9,0 (25,6) 0,0 (-100; 50)	
Emotionale Funktion	103 (96,3) 78,1 (21,9) 83,3 (17; 100)	91 (85,0) 79,3 (22,2) 83,3 (0; 100)	88 (82,2) 1,8 (17,2) 0,0 (-33; 75)	77 (72,0) 79,8 (22,6) 83,3 (0; 100)	75 (70,1) -0,1 (16,6) 0,0 (-42; 42)	



Kognitive Funktion	102 (95,3) 86,9 (16,7) 83,3 (17; 100)	91 (85,0) 85,2 (18,8) 83,3 (0; 100)	87 (81,3) -1,9 (17,7) 0,0 (-67; 33)	76 (71,0) 81,4 (19,2) 83,3 (33; 100)	73 (68,2) -5,5 (19,1) 0,0 (-67; 50)
Soziale Funktion	103 (96,3) 77,2 (26,3) 83,3 (0; 100)	90 (84,1) 76,3 (26,4) 83,3 (0; 100)	87 (81,3) -2,1 (25,0) 0,0 (-100; 50)	77 (72,0) 71,6 (28,1) 66,7 (0; 100)	75 (70,1) -8,4 (26,1) 0,0 (-100; 50)
Gesamteinschätzung	102 (95,3) 67,3 (19,2) 66,7 (25; 100)	91 (85,0) 65,7 (19,5) 66,7 (0; 100)	87 (81,3) -2,2 (19,9) 0,0 (-50; 50)	76 (71,0) 63,0 (20,2) 66,7 (0; 100)	73 (68,2) -6,4 (19,2) -8,3 (-50; 50)

Krankheitsspezifische Lebensqualität

EORTC-QLQ-BIL21-Symptomskala/-item

	Baseline	Zyklus 3, Tag 1	
	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Absoluter Score N (%) MW (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline N (%) MW (SD) Median (min; max)
Angst	82 (93,2) 42,4 (24,7) 41,7 (0; 100)	70 (79,5) 38,9 (26,1) 33,3 (0; 100)	67 (76,1) -4,3 (16,9) 0,0 (-50; 42)
Drainagen	80 (90,9) 3,3 (11,2) 0,0 (0; 67)	63 (71,6) 1,6 (9,3) 0,0 (0; 67)	62 (70,5) -1,6 (11,2) 0,0 (-67; 33)
Nahrungsaufnahme	83 (94,3) 17,7 (17,3) 16,7 (0; 67)	70 (79,5) 28,5 (22,9) 25,0 (0; 100)	68 (77,3) 13,4 (26,4) 8,3 (-42; 83)
Ikterus	83 (94,3) 6,4 (12,2) 0,0 (0; 67)	70 (79,5) 7,1 (10,2) 0,0 (0; 33)	68 (77,3) 2,5 (10,5) 0,0 (-33; 33)
Schmerz	83 (94,3) 24,9 (19,5) 25,0 (0; 83)	70 (79,5) 20,2 (18,4) 16,7 (0; 100)	68 (77,3) -4,0 (17,5) 0,0 (-75; 42)
Nebenwirkungen	80 (90,9) 28,3 (31,4) 33,3 (0; 100)	69 (78,4) 29,5 (22,5) 33,3 (0; 100)	64 (72,7) 4,7 (33,5) 0,0 (-100; 67)
Müdigkeit	83 (94,3) 43,0 (30,5) 33,3 (0; 100)	70 (79,5) 38,9 (27,3) 33,3 (0; 100)	68 (77,3) -2,5 (30,3) 0,0 (-78; 78)
Gewichtsverlust	82 (93,2) 19,1 (30,1) 0,0 (0; 100)	70 (79,5) 14,3 (26,4) 0,0 (0; 100)	67 (76,1) -4,0 (25,6) 0,0 (-100; 67)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Kohorte A ^a der Studie FIGHT-202 Datenschnitt 7. April 2020 Sicherheitspopulation N = 108 <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	108 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	46 (42,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad 3 und 4)	72 (66,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	7 (6,5)

UE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 und 4 mit Inzidenz \geq 5 %

SOC

PT



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (23,1)	
Abdominale Schmerzen	6 (5,6)	
Stomatitis	9 (8,3)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (8,3)	
Fatigue	5 (4,6)	
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	11 (10,2)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (13,9)	
Untersuchungen	14 (13,0)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (20,4)	
Hypophosphatämie	16 (14,8)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (9,3)	
Arthralgie	7 (6,5)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,6)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (7,4)	
Hand-Fuß-Syndrom	7 (6,5)	
Gefäßerkrankungen	7 (6,5)	
SUE mit Inzidenz \geq 5 %		
SOC		
PT		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (11,1)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (5,6)	
Pyrexie	5 (4,6)	
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	9 (8,3)	
Cholangitis	5 (4,6)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (13,9)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (7,4)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (4,6)	
UE von besonderem klinischem Interesse		
PT		
	Gesamt n (%)	NCI-CTCAE-Grade 3 und 4 n (%)
UE von besonderem klinischem Interesse	91 (84,3)	20 (18,5)
Nageltoxizität ^d	60 (55,6)	3 (2,8)
Schwerwiegende Netzhautablösungen ^d	5 (4,6)	1 (0,9)
Hyperphosphatämie	63 (58,3)	–
Hypophosphatämie	29 (26,9)	16 (14,8)

a Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht

b Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 A, Stand vom 30. März 2021

c Efficacy Evaluable Population der Kohorte A umfasst zum Datenschnitt am 22. März 2019 107 Personen

d Es gibt Diskrepanzen zwischen den im SAP-Amendment 1 vom 15. April 2019 festgelegten PT und den in Addendum 2 des Studienberichts dargestellten PT. Es ist unklar, aus welchen PT sich die Gruppen der UE von besonderem Interesse zusammensetzen.

Verwendete Abkürzungen:

EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; EORTC QLQ-BIL21 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = Preferred Term; SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis



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

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

35 bis 300 Patientinnen und Patienten

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: 15. September 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pemigatinib	156 451,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich
Gesamt:	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2021)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Oktober 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Pemigatinib zur Behandlung des Cholangiokarzinoms 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pemigatinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangem



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mind. 1 Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pemigatinib
- **Handelsname:** Pemazyre
- **Therapeutisches Gebiet:** Cholangiokarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Incyte Biosciences Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO Pemigatinib, zu Modul 1

- ⚠ Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19
Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-15-D-670)

Modul 1

(pdf 406,62 kB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(pdf 164,61 kB)

Modul 2

(pdf 337,69 kB)

Modul 3

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/677/>

15.07.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangem
(pdf 2,29 MB)

Modul 4

(pdf 6,80 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,49 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 207,15 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2021
 - Mündliche Anhörung: 24.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.08.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pemigatinib - 2021-04-15-D-670*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. August 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pemigatinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Incyte Biosciences Germany GmbH	05.08.2021
SERVIER Deutschland GmbH	30.07.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.08.2021
AIO, DGHO, DGVS	05.08.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	03.08.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Incyte Biosciences Germany GmbH						
Hilf, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Lammert, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Langmuir, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
SERVIER Deutschland GmbH						
Klein, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wodtke, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Steck, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	ja
AIO, DGHO, DGVS						
Arnold, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Bitzer, Hr. Prof. Dr.	k.A.	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Anton, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Incyte Biosciences Germany GmbH

Datum	05. August 2021
Stellungnahme zu	Pemigatinib / Pemazyre®
Stellungnahme von	Incyte Biosciences Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A. Zusammenfassung</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Pemigatinib wird geschlussfolgert, dass die vorgelegten Daten aus der einarmigen Zulassungsstudie FIGHT-202 nicht ausreichend seien, um eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit in der zugelassenen Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist“ abzuleiten. Als wesentlicher Grund wird das Fehlen einer Kontrollpopulation angeführt [1]. Eine Diskussion der Ergebnisse des zusätzlich vorgelegten indirekten Vergleichs gegenüber der Kontrollpopulation aus der Studie von Jain et al. 2018 findet in der Nutzenbewertung nicht statt [1].</p> <p>Die Ergebnisse der zur Nutzenbewertung von Pemigatinib maßgeblich herangezogenen Zulassungsstudie FIGHT-202 und insbesondere der indirekte Vergleich gegenüber der Kontrollpopulation sind aus Sicht von Incyte jedoch ausreichend, um den Zusatznutzen von Pemigatinib in der für die Nutzenbewertung relevanten Kategorie der Mortalität auf Basis der best-verfügbaren Evidenz abzuleiten.</p> <p>Der indirekte Vergleich wurde hauptsächlich aufgrund eines angenommenen Selektionsbias, dem Immortal Time Bias, und daraus</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgend einer nicht-vergleichbaren Studienpopulation abgelehnt [1]. Aus Sicht von Incyte handelt es sich hierbei um eine Fehlinterpretation. Vorliegende Daten aus den Studien zeigen, dass kein Immortal Time Bias vorliegt und die Studienpopulationen gleichzeitig ausreichend vergleichbar sind.</p> <p>Der indirekte Vergleich liefert aus Sicht von Incyte wichtige Erkenntnisse und wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens in dieser Indikation besser bewerten zu können. Denn im Indikationsgebiet des CCA mit genomischen Aberrationen (GA) im FGFR Gen ergibt sich auch aus Sicht der EMA basierend auf der Studie von Jain et al. 2018 die Einschätzung, dass es sich hierbei um einen abgegrenzten Phänotyp mit einer tendenziell besseren Prognose und damit einem tendenziell längeren Überleben im Vergleich zu CCA-Patienten ohne FGFR GA handelt [2]. Die Studie von Jain et al. 2018 zeigt, dass Patienten mit einer FGFR GA ausgehend vom Diagnosedatum ein längeres Gesamtüberleben (OS) mit im Median 37 Monaten (95 % KI 24, 65) aufwiesen als Patienten ohne FGFR GA mit einem OS von 20 Monaten (95 % KI 17, 26) [3]. Ausgehend von der tendenziell besseren Prognose in dieser Population ergibt sich daher eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse der einarmigen Studie FIGHT-202 [2]. Der indirekte Vergleich des Endpunktes OS, der im Herstellerdossier präsentiert wurde, bietet damit die Möglichkeit, diese Unsicherheiten hinsichtlich der Prognose auszuräumen und liefert wichtige Erkenntnisse zur Beurteilung des Zusatznutzens der Therapie mit Pemigatinib im Vergleich zur vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zvT) Best supportive Care (BSC) [4].</p>	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der indirekte Vergleich zeigt in der Kategorie Mortalität einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pemigatinib gegenüber der zVT, welche durch die historische Kontrollpopulation aus der Studie von Jain et al. 2018 abgebildet wird. Das Überleben der Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung, für die es bisher keine zugelassene und wirksame Behandlungsoption in der Zweitlinie gab, wird durch die Behandlung mit Pemigatinib um 13,6 Monate im Vergleich zu BSC verlängert. Das HR unter Therapie mit Pemigatinib beträgt im Vergleich zu BSC 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92; $p < 0,05$). Die Patienten haben damit eine 43 %-ige Risikoreduktion zu versterben, wenn sie Pemigatinib erhalten. Daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Pemigatinib.</p> <p>B. Allgemein</p> <p>Pemigatinib (Pemazyre®) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist [5].</p> <p>Das Cholangiokarzinom (CCA, Synonym maligne biliäre Tumore) beschreibt eine heterogene Gruppe von epithelialen Neoplasien der Gallengänge und schließt nach internationaler Nomenklatur sowie mit der Aktualisierung der nationalen S3-Leitlinie im Juni 2021 nun unter dem Oberbegriff maligne biliäre Karzinome (mBT) auch Gallenblasenkarzinome ein [6, 7]. Das CCA wird abhängig von der</p>	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anatomischen Lokalisation eingeteilt in das intrahepatische (iCCA) und extrahepatische CCA (eCCA) sowie Gallenblasenkarzinome [6].</p> <p>Karzinome der Gallengänge sind in Deutschland, einigen EU-Ländern und den USA mit weniger als 0,3-3,5 inzidenten Fällen pro 100.000 Einwohnern eine seltene Erkrankung, welche meist erst in einem späten Stadium diagnostiziert wird [7]. Für CCA-Patienten, deren Tumor inoperabel ist oder bei denen bereits eine fortgeschrittene Erkrankung diagnostiziert wird, gibt es derzeit keine kurative Therapie; als Behandlungsstandard wird eine palliative Chemotherapie in der Erstlinie eingesetzt. Die palliative Erstlinientherapie besteht nach nationalen und internationalen Leitlinien in einer systemischen Kombinations-Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in einem gutem Allgemeinzustand [6-8].</p> <p>Wenn die Erstlinientherapie scheitert, gibt es für CCA-Patienten zurzeit keine zugelassene Behandlungsalternative. Bisher ist die Evidenzlage zur Zweitlinientherapie hinsichtlich systemischer Therapieoptionen noch unzureichend, um eine Standardtherapie zu bestimmen, so dass weiterhin die Teilnahme an Studien und die Evaluierung neuer Therapieoptionen empfohlen wird [6, 7]. Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit und Sicherheit von systemischen Therapien besteht weiterhin ein großer, ungedeckter Bedarf zur Behandlung des CCA in der Zweitlinie.</p> <p>Mit der Zulassung von Pemigatinib besteht für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement im fortgeschrittenen oder metastasierten, inoperablen Stadium nun erstmals eine für die Zweilinie zugelassene Behandlungsoption, die auch in der S3-Leitlinie als Behandlungsoption für diese Patientenpopulation aufgeführt wird [5, 6].</p>	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pemigatinib hat im Jahr 2018 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Indikation biliäres Karzinom den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten [9]. Für Pemigatinib gilt mit dem Status eines „Orphan Drug“ gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Maßgeblich für die Nutzenbewertung wurde die offene, einarmige Phase II Studie FIGHT-202 herangezogen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom untersucht [10].</p> <p>Der G-BA hat geprüft, ob Pemigatinib für das zugelassene Indikationsgebiet einen Nutzen- und Zusatznutzen aufweist. Incyte vertritt die Auffassung, dass die vorgelegten Daten aus der Zulassungsstudie FIGHT-202 und dem indirekten Vergleich gegenüber der zVT BSC ausreichend und geeignet sind, um den Nutzen und Zusatznutzen von Pemigatinib in dieser besonderen Population zu bestimmen.</p> <p>Zu den folgenden Punkten wird im Allgemeinen Teil daher aus Sicht von Incyte ausführlich Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">I. Eignung der Studiendaten aus FIGHT-202II. Patientenrelevanz der Endpunkte des AnsprechensIII. Akzeptanz der Daten des GesamtüberlebensIV. Sicherheit der Behandlung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>V. Akzeptanz des indirekten Vergleichs</p> <p>I. Eignung der Studie FIGHT-202 für die Nutzenbewertung</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Pemigatinib wird geschlussfolgert, dass die vorgelegten Daten aus der einarmigen Zulassungsstudie FIGHT-202 nicht ausreichend seien, um eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit in der zugelassenen Indikation von Pemigatinib abzuleiten. Als wesentlicher Grund wird das Fehlen einer Kontrollpopulation angeführt [1].</p> <p>Da es sich beim CCA um eine seltene Erkrankung handelt, und in dem Anwendungsgebiet keine Standardtherapie etabliert ist, sowie die Lebenserwartung nach Diagnose mit weniger als 12 Monaten sehr gering ist, wurde von Incyte ein einarmiges Studiendesign ohne Kontrollgruppe in der Studie FIGHT-202 gewählt. Aufgrund der fehlenden Standardtherapie und auch wegen der Seltenheit der Erkrankung ist in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA ein einarmiges Design akzeptabel [11, 12]. Zudem wird in den nationalen Leitlinien die Teilnahme an Studien empfohlen, da bisher keine Standardtherapie zur adäquaten Behandlung in der Zweitlinie aufgrund inadäquater Evidenz bzw. eingeschränkter Wirksamkeit verschiedener Chemotherapie-Regime empfohlen werden kann [6, 7].</p> <p>Für die Wirksamkeitsbeurteilung wurde als primärer Endpunkt die Objektive Ansprechrage (ORR) bei den Probanden der Kohorte A basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien definiert. Die ORR ist definiert als Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen</p>	<p><u>zur Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>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 unkontrollierte Studie FIGHT-202 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen ($\geq 30\%$ Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien zeigten. Das Ansprechen des Tumors und das Ansprechen der Erkrankung wurde zu jedem Zeitpunkt durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) nach den RECIST v1.1 Kriterien beurteilt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden 4 Datenschnitte aus der Studie FIGHT-202 vorgelegt. Vom G-BA wurden für die Nutzenbewertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der aktuelle Datenschnitt vom 07. April 2020 akzeptiert, welcher auch im Zulassungsverfahren der EMA zugrunde gelegt wurde [2]. Für die PRO-Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL 21 wurden die Ergebnisse des initialen Datenschnitts vom 19. März 2019 berücksichtigt [1].</p> <p>Die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30) gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-BIL21) und unerwünschte Ereignisse wurden vom G-BA als valide Endpunkte akzeptiert und in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Nicht als patientenrelevant bewertet wurden die Objektive Ansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer des Ansprechens (DoR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer der Behandlung [1].</p> <p>II. Ansprechen auf die Therapie als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Incyte begrüßt die Akzeptanz der Endpunkte OS, Symptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 sowie Sicherheit für die Nutzenbewertung. Jedoch ist das Ansprechen auf die</p>	<p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p><u>zu Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie, insbesondere die ORR, ebenso als patientenrelevant zu bewerten. Gemäß der Fachinformation von Pemigatinib wird die Behandlung so lange fortgesetzt, wie keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression oder keine inakzeptable Toxizität auftritt [5]. Demnach ist die Bestimmung des Ansprechens auf die Therapie mittels ORR direkt mit der Entscheidung über die Fortführung oder dem Abbruch der Therapie verknüpft. Die ORR ist als patientenrelevant einzustufen, da die Erfassung des Tumorwachstums sich unmittelbar auf den Patienten in Form eines Beginns einer Folgetherapie auswirkt bzw. zum Abbruch der Therapie mit Pemigatinib führt.</p> <p>Aus Sicht von Incyte sind die Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens, insbesondere der ORR, und des OS in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie FIGHT-202 zum aktuellen Datenschnitt vom 07. April 2020 zeigen, dass 37,0 % der Probanden (n = 40) der Kohorte A ein objektives Ansprechen über den Zeitraum des Follow-up von im Median 27,91 Monaten (min 4,9, max 37,2) erreichten. Die Expositionszeit mit Pemigatinib betrug im Median 220 Tage (min 7, max 1.112) mit einem medianen Durchlaufen von 10,5 Therapiezyklen (min 1, max 52).</p> <p>Zum Datenschnitt 07. April 2020 wurde für 4 Probanden ein vollständiges Ansprechen (CR) berichtet, für 36 Probanden wurde ein partielles Ansprechen (PR) bestätigt und 49 Probanden (45,4 %) wiesen eine stabile Erkrankung (SD) auf. Unter Therapie mit Pemigatinib erreicht die Mehrheit der Patienten mindestens eine SD, was einen großen Erfolg bei der Behandlung dieser schnell fortschreitenden Krankheit darstellt. Die anhaltende Anti-Tumor Aktivität der Therapie</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Pemigatinib ist durch die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) mit 8,08 Monaten (95 % KI 5,65, 13,14) reflektiert.</p> <p>Keine bisherige verfügbare Therapie konnte einen vergleichbaren Behandlungserfolg zeigen. Im Vergleich zu aktuell verwendeten, nicht zugelassenen Chemotherapie-Regimen stellt die Therapie mit Pemigatinib einen großen Fortschritt in der Behandlung des CCA dar. Mit dem Therapieregime mFOLFOX (ABC-06 Studie) wird mit einer ORR von 5 % oder einer der anderen verfügbaren Chemotherapien mit einem ORR von 9,5 % (95 % KI 7,2, 12,5 %) eine deutlich geringere Rate an Probanden mit objektivem Ansprechen als unter Therapie mit Pemigatinib erreicht [13, 14]. Insgesamt wird der Nutzen von Pemigatinib auch aus Sicht der EMA im Vergleich zu den verfügbaren, nicht zugelassenen systemischen Therapien, als klinisch relevant beschrieben und die Einschätzung abgeleitet, dass ein bisher ungedeckter medizinischer Bedarf mit dieser neuen Therapieoption gedeckt werden kann [2].</p> <p>III. Akzeptanz der Daten zum Gesamtüberleben</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben in der Studie FIGHT-202 (4. Datenschnitt vom 07. April 2020) beträgt unter Therapie mit Pemigatinib ab Therapiebeginn 17,48 Monate (95 % KI 14,42, 22,93) und ab Datum der Diagnose 37,4 Monate (95 % KI 31,6, 42,9). Es verstarben 63 Probanden (58,3 %); 45 Probanden (41,7 %) waren am Leben und wurden zum letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Der im Dossier präsentierte indirekte Vergleich zu der historischen Kontrollpopulation aus der Studie von Jain et al. ermöglicht eine direkte Einordnung der Ergebnisse zum OS und wird im nächsten Abschnitt erläutert.</p>	<p><u>zur Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IV. Sicherheit der Behandlung mit Pemigatinib</p> <p>Hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) in der Kategorie Sicherheit liegt ein adäquater Datensatz aus der Studie FIGHT-202 vor, um die Sicherheit von Pemigatinib zu bestätigen. Die Beobachtungsdauer betrug bis zum Datenschnitt vom 07. April 2020 für die gesamte Studienpopulation im Median 30,36 Monate (min 4,9, max 38,7) und für die Kohorte A 27,91 Monate (min 4,9, max 37,2) [15].</p> <p>Das Sicherheitsprofil ist als akzeptabel zu bewerten: für die Kohorte A wurde von allen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) jeglichen Schweregrads gemeldet. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei gesamt 46 Probanden (42,6 %) auf. Es wurden 3,7 % als behandlungsbezogen eingestuft. Die Betrachtung der Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) nach Schweregraden (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 1-4) zeigt, dass die meisten TEAEs vom Grad 3 (56,5 %) oder Grad 2 (26,9 %) waren. Der Anteil an TEAEs mit Schweregrad \geq Grad 3 betrug in der gesamten Population 66,7 %. Lediglich 6,5 % der Patienten (7 von 108 Patienten) der Kohorte A mussten die Studie UE-bedingt abbrechen. 48 Patienten (44,4 %) der Kohorte A mussten die Studienmedikation zeitweise unterbrechen. Die am häufigsten berichteten Ereignisse, die zur Unterbrechung führten, wurden in der Systemorganklasse (SOK) gastrointestinale Erkrankungen mit 17,6 % gemeldet. Eine Betrachtung nach Preferred Term (PT) zeigte, dass die häufigsten, gemeldeten Ereignisse, welche zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten, die TEAEs Stomatitis (9,3 %), Hand-Fuß-Syndrom (7,4 %) und Arthralgie (4,6%) umfassten. Der hohe Anteil an Unterbrechungen ergibt sich aus den Vorgaben im Studienprotokoll. Es musste bei jeder</p>	<p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei allen für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Es wurden schwerwiegende UE berichtet. Zu den häufigsten SUE zählen SUE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</i></p> <p>Schwere UE traten bei 66,7% der Studienteilnehmenden auf. Am häufigsten wurden schwere UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ berichtet.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grad 3 Toxizität eine Unterbrechung von bis zu 2 Wochen vorgenommen werden, bis die Toxizität als \leq Grad 1 eingestuft wurde. Danach wurde das Studienmedikament bei einem UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation auf der gleichen Dosis fortgesetzt oder bei einem behandlungsbedingten UE die Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis fortgesetzt [10, 16].</p> <p>In Übereinstimmung mit dem Profil einer FGFR-Inhibition umfassten häufig auftretenden UEs die PTs Hyperphosphatämie, Alopezie, Diarrhöe, Fatigue und Dysgeusie (Schmeckstörung). Über alle Kohorten hinweg war Hyperphosphatämie mit einer Inzidenz von 60 % die häufigste Nebenwirkung [16]. Hinsichtlich der Nebenwirkungen Diarrhöe, Fatigue und Dysgeusie wurde in der Bewertung der HRQoL keine signifikante Veränderung während der Einnahme von Pemigatinib in den Domänen Diarrhöe, Fatigue und Appetitverlust durch die Probanden berichtet [10].</p> <p>Die Hyperphosphatämie trat früh nach Beginn der Behandlung auf und wurde mit einer Niedrig-Phosphat Diät oder einer Therapie mit Phosphatbindern behandelt. Dies war bereits aufgrund der bekannten Nebenwirkung einer FGFR-Inhibition im Studienprotokoll vorgegeben [17]. Wenige Patienten benötigten eine Dosisreduktion (1 Proband [0,7 %]) oder Dosisunterbrechung (2 Probanden [1,4 %]) aufgrund dieses Ereignisses. Bei dieser Nebenwirkung handelt es sich um eine erwartete Wirkstoff-abhängige Nebenwirkung, da FGFR1 in der Phosphat-Homöostase via eines Feedback-Mechanismus zusammen mit FGF23, 1,25(OH)2D3, und des Parathyroid Hormons involviert ist [18, 19]. Wie auch bei anderen FGFR-Inhibitoren wurden unter Therapie mit Pemigatinib die UEs Nageltoxizität und Augenerkrankungen beobachtet. Die meisten dieser Ereignisse waren von geringem</p>	<p>Die Therapie mit Pemigatinib wurde von 7 der 108 Patientinnen und Patienten (6,5 %) aufgrund von UE abgebrochen.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend ist aufgrund der fehlenden Kontrollpopulation keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich.</p>

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schweregrad (Grad 1 oder 2) und keines führte zu klinischen Folgeerscheinungen [19]. Zudem sind diese wirkstoffspezifischen UEs durch ein nahes Monitoring schnell behandelbar und/oder können durch die Aufklärung der Patienten hinsichtlich von Vorsorgemaßnahmen vermieden werden [20]. Auch ist gemäß der Fachinformation vorgegeben, dass die Patienten sich regelmäßig einer Augenuntersuchung unterziehen sollen und ggf. die Vorgaben zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie bei Auftreten von seröser Netzhautablösung oder Hyperphosphatämie eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Hypophosphatämie wird eine engmaschige Nachbeobachtung der Patienten empfohlen. Die Anwendung von Demulzenzien zur Prävention oder Behandlung eines trockenen Auges wird empfohlen [5].</p> <p>Hinsichtlich der Sicherheit liegen aus der Sicht von Incyte ausreichend Daten aus der Studie FIGHT-202 vor. Die EMA bewertet das Sicherheitsprofil von Pemigatinib als insgesamt beherrschbar und die Toxizität als tolerierbar, sofern eine angemessene Dosisreduzierung, wie in der Fachinformation empfohlen, vorgenommen wird [2]. Zudem werden mit der Phase III Studie FIGHT-302 in naher Zukunft weitere Daten aus einem RCT mit CCA-Patienten in der Erstlinientherapie vorliegen, welche Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ausräumen. Dies wird auch von der EMA als adäquat bewertet [2].</p> <p>V. Akzeptanz des indirekten Vergleichs</p> <p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens für Pemigatinib zu bestimmen, wurde die Zulassungsstudie FIGHT-202 herangezogen. Da es sich hierbei</p>	<p>zum Indirekten Vergleich zur Population der Publikation Jain et al., <u>2018</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um eine einarmige Studie ohne Kontrollpopulation handelt, werden für den klinischen Vergleich historische Kontrolldaten im Anwendungsgebiet von Pemigatinib herangezogen, die von Jain et al. 2018 veröffentlicht wurden [3]. Die umfassende Literaturrecherche im Rahmen des Dossiers ergab, dass es sich hierbei um die bestverfügbare Evidenz in dieser seltenen Indikation handelt. Vom G-BA wurde in der Nutzenbewertung ausgeführt, dass bei dem indirekten Vergleich ein Immortal Time Bias vorliegt und fehlende Daten zur Patientenpopulation von Jain et al einen Vergleich nicht ermöglichen [1]. Dieser Einschätzung ist aus Sicht von Incyte nicht zuzustimmen.</p> <p>CCAs mit einer genomischen Aberration (GA) im FGFR unterscheiden sich vermutlich von Tumoren ohne FGFR Veränderung in der Prognose und hinsichtlich des Gesamtüberlebens, was sich anhand der Studie von Jain et al. zeigen lässt. Jain et al. 2018 untersuchte das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit biliären Karzinomen (n = 377) mit FGFR GA vs. keine FGFR GA in einer retrospektiven Studie. Die Mehrzahl der Probanden mit FGFR GA (77,9 %) wies eine Veränderung des FGFR2-Gens in Form einer Fusion (n = 63), Amplifikation (n = 1) oder Mutation (n = 3) auf. Die Studie zeigte, dass Patienten mit FGFR GA ausgehend vom Diagnosedatum ein längeres OS mit 37 Monaten (95 % KI 24, 65) aufwiesen als Patienten ohne FGFR GA mit einem OS von 20 Monaten (95 % KI 17, 26). Die Daten weisen zum einen darauf hin, dass eine FGFR GA einen positiven prognostischen Faktor darstellen könnte, und zum anderen darauf, dass FGFR GA besser auf zielgerichtete Therapien ansprechen könnten. In einer multivariaten Analyse korrelierte der Erhalt einer anti-FGFR-Therapie signifikant mit dem OS mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,1933 ($p \leq 0,01$) [3]. Da es sich bei dem Indikationsgebiet von Pemigatinib vermutlich um einen</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen indirekten Vergleich zum Gesamtüberleben Daten zur Population der Publikation Jain et al., 2018 vor.</p> <p>Dieser indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung von Pemigatinib aufgrund von folgender Unsicherheiten nicht herangezogen:</p> <p>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 Krankheitsschwere. 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgegrenzten Phänotyp handelt, ergibt sich die Notwendigkeit einen indirekten Vergleich gegenüber einer Patientenpopulation mit FGFR2-Fusion oder Rearrangement durchzuführen.</p> <p>Von Jain et al. 2018 wurde das Gesamtüberleben von erwachsenen Patienten mit biliärem Karzinom mit FGFR-Veränderung (FGFR GA) vs. negativ für FGFR GA untersucht, die sich mindestens einer oder mehreren Therapien zur Behandlung des Krebses unterzogen. Laut Angaben von Jain et al. 2018 erhielten 90,5 % der Patienten mindestens eine Linie Chemotherapie, 28,4 % eine Bestrahlung, 43,2 % eine Operation und 38 % eine anti-FGFR Therapie im Rahmen von klinischen Studien [3]. Ausgenommen der anti-FGFR-Therapie handelt es sich damit um Behandlungsformen, die nach Vorgaben des G-BA unter den Begriff BSC fallen [4].</p> <p>Jain et al. 2018 führte Subgruppen-Analysen zum Gesamtüberleben (OS) der Population mit FGFR GA nach Standardtherapie vs. (experimenteller) anti-FGFR-Therapie durch [3]. Die Analysen zum OS der Population der Patienten mit FGFR GA und Standardtherapie werden für den Vergleich mit der Studienpopulation aus der Studie FIGHT-202 herangezogen, da sie den Vorgaben des G-BA mit BSC als zVT entsprechen [4].</p> <p>Die Population der Patienten mit FGFR GA aus der Studie von Jain et al. und der Kohorte A (FGFR2-Fusion) der Studie FIGHT-202 sind ausreichend vergleichbar (Charakteristika der Studienpopulationen siehe Tabelle 1). In der Studie von Jain et al. 2018 wies ein Anteil von 77,9 % der Probanden mit FGFR GA eine FGFR2-Fusion auf, während in</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein naiver (ohne Brückenkomparator) 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</p>

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
<p>FIGHT-202 99,1 % der Population positiv für eine FGFR2-Fusion waren. Eine univariate Analyse des OS von Patienten mit FGFR GAs zeigte aber, dass es keinen signifikanten Unterschied im medianen OS von Patienten mit FGFR2-Fusionen und anderen genomischen FGFR GAs (37 vs. 33 Monate; p = 0,657) gibt. Zudem zeigten die Patienten mit anderen FGFR GAs einen ähnlichen Krankheitsverlauf und Ansprechen auf die jeweilige Therapie wie Patienten mit FGFR2-Fusionen [3]. Daher sind die Populationen im Hinblick auf das OS ausreichend vergleichbar. Zudem waren in der Studie von Jain et al. waren die meisten FGFR2-Fusionen in Patienten mit iCCA mit einem Anteil von 95,2 % zu finden. Lediglich zwei FGFR2-Fusionen wurden in Patienten mit Gallenblasenkarzinom und einmal in einem Patienten mit eCCA beobachtet [3]. Damit ist die Population der Patienten mit FGFR GA aus der Studie von Jain et al. ausreichend vergleichbar zur Population der Kohorte A der Studie FIGHT-202 und stellt zudem die bestverfügbare Evidenz in dieser seltenen Erkrankung mit dieser genomischen Veränderung dar.</p>	<p>Gesamtüberleben lassen somit keine verlässlichen Aussagen für die Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens von Pemigatinib zu.</p>							
<p><i>Tabelle 1: Charakteristika der Populationen aus der Studie von Jain et al und der Kohorte A der Studie FIGHT-202</i></p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1155 461 1225">Item</th> <th data-bbox="474 1155 786 1225">Jain et al. FGFR-GAs (n = 95)</th> <th data-bbox="786 1155 1099 1225">FIGHT-202 Kohorte A (n = 108)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1225 461 1326">FGFR GA</td> <td data-bbox="474 1225 786 1326">FGFR19: 11,6%, FGFR2; 77,9% (66,3% FGFR2-Fusion)</td> <td data-bbox="786 1225 1099 1326">FGFR2-Fusion/Rearrangement: 100%</td> </tr> </tbody> </table>	Item	Jain et al. FGFR-GAs (n = 95)	FIGHT-202 Kohorte A (n = 108)	FGFR GA	FGFR19: 11,6%, FGFR2; 77,9% (66,3% FGFR2-Fusion)	FGFR2-Fusion/Rearrangement: 100%		
Item	Jain et al. FGFR-GAs (n = 95)	FIGHT-202 Kohorte A (n = 108)						
FGFR GA	FGFR19: 11,6%, FGFR2; 77,9% (66,3% FGFR2-Fusion)	FGFR2-Fusion/Rearrangement: 100%						

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stadium zur initialen Diagnose	Stadium III/IV: 64,2%	Stadium III/IV: 67,5%	
CCA-Lokalisierung	iCCA: 87,4% eCCA: 4,2% GBC: 8,4%	iCCA: 99,1% eCCA: 0,9 %	
Behandlung			
1L-Chemo	90,5%	99,1%	
Radiotherapie	28,4%	26,9%	
Operation	41,2%	35,2%	
Anti-FGFR	38%	-	
iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom, eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom, FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, GA = Genomische Abberation, GBC = Gallenblasenkarzinom			
<p>In beiden Studien wurde das Gesamtüberleben und das PFS als Endpunkt erhoben. Einzig für das OS lagen Daten aus der Studie von Jain et al. für Patienten mit FGFR GAs und der hier bezeichneten „Standardtherapie“ (90,5 % Chemotherapie) bzw. keine anti-FGFR-Therapie vor [3]. Patienten, die eine anti-FGFR-Therapie erhielten, entsprechen nicht der vom G-BA vorgegebenen zVT „Best Supportive Care“ und wurden nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt. Experimentelle Therapien ohne Zulassung werden explizit als zVT ausgeschlossen [4].</p> <p>Daher wurde der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Die Operationalisierung des</p>			

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunktes war in beiden Studien hinsichtlich des Beginns, ab dem das OS berechnet wurde, unterschiedlich. In der Studie von Jain et al. 2018 wurde das OS ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) berechnet, während in der Studie FIGHT-202 das Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der ersten Einnahme des Studienmedikamentes (OS2) definiert wurde [3, 10]. Da in der Studie FIGHT-202 patientenindividuelle Daten zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen, wurde das OS1 post-hoc nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. In beiden Studien wurden die Probanden jeweils zum Zeitpunkt des letzten Folgekontaktes zensiert [3, 10]. Die Auswertung erfolgte jeweils mit der Kaplan-Meier-Methode [3, 10].</p> <p>Aus Sicht des pU liegt in diesem Zusammenhang aufgrund der Rückdatierung des OS zum Zeitpunkt der Diagnose kein Immortal Time Bias vor, da in beiden Populationen Patienten mit mindestens einer Linie Chemotherapie (90,5 % vs. 99,1 %) eingeschlossen waren [3, 16]. Es handelt sich daher in der Tat um eine Positivauswahl an Patienten, die eine 1L-Therapie überlebt haben, aber dies war in beiden Studien der Fall. Daher ist der Vergleich der beiden Studienpopulationen möglich. Zudem zeigen die Baseline Krankheitscharakteristika der Kohorte A der Studie FIGHT-202, dass die mediane Zeit seit Diagnose mit 1,33 Jahren und einer Spanne von 0,2 – 11,1 Jahren auch Patienten umfasst, deren Diagnose erst kurz vor Start der Studie erfolgte und welche auch bereits eine First-Line Therapie erhalten haben [21].</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen den Studien FIGHT-202 (Kohorte A) und Jain et al. 2018 (FGFR GA) zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Pemigatinib im Vergleich zu BSC. Das mediane OS1 ist unter der 2nd-line Therapie mit Pemigatinib mit 37,4 Monaten (95 % KI 31,6, 42,9) um 13,1 Monate</p>	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>länger als mit BSC mit 24,3 Monaten (95 % KI 18,2, 49,8). Der nicht adjustierte indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens ab Datum der Diagnose (OS1) ergibt ein signifikant besseres HR von 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92) unter Therapie mit Pemigatinib (siehe Tabelle 2, Abbildung 1). Damit haben CCA-Patienten mit FGFR2-Fusion oder Rearrangements mit Pemigatinib als 2nd-line Therapie eine 43 %-ige Risikoreduktion zu versterben, im Vergleich zu Patienten, die mit BSC behandelt werden. Der Vergleich der beiden Studien liefert somit Hinweise, dass Patienten, die mit Pemigatinib behandelt werden, im Median mehr als 1 Jahr länger überleben als unter der Standardtherapie. Daraus lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Pemigatinib ableiten.</p> <p><i>Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs und der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</i></p> <table border="1" data-bbox="165 948 1097 1254"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 948 389 1129">Indirekter Vergleich</th> <th data-bbox="389 948 658 1129">FIGHT-202</th> <th data-bbox="658 948 904 1129">Jain et al. 2018</th> <th data-bbox="904 948 1097 1129">Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1129 389 1177">Gesamtüberleben</td> <td data-bbox="389 1129 658 1177">13,5 mg Pemigatinib QD – Kohorte A; FGFR2-Fusion (n = 108)</td> <td data-bbox="658 1129 904 1177">Mit Behandlung (keine anti-FGFR Therapie) – FGFR GA (n = 50)</td> <td data-bbox="904 1129 1097 1177">Beträchtlich</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="165 1177 1097 1254">HR 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92); p < 0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="165 1193 1097 1254">FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; GA = Genomische Aberration; QD = Einmal täglich</p>	Indirekter Vergleich	FIGHT-202	Jain et al. 2018	Zusatznutzen	Gesamtüberleben	13,5 mg Pemigatinib QD – Kohorte A; FGFR2-Fusion (n = 108)	Mit Behandlung (keine anti-FGFR Therapie) – FGFR GA (n = 50)	Beträchtlich	HR 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92); p < 0,05				
Indirekter Vergleich	FIGHT-202	Jain et al. 2018	Zusatznutzen										
Gesamtüberleben	13,5 mg Pemigatinib QD – Kohorte A; FGFR2-Fusion (n = 108)	Mit Behandlung (keine anti-FGFR Therapie) – FGFR GA (n = 50)	Beträchtlich										
HR 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92); p < 0,05													

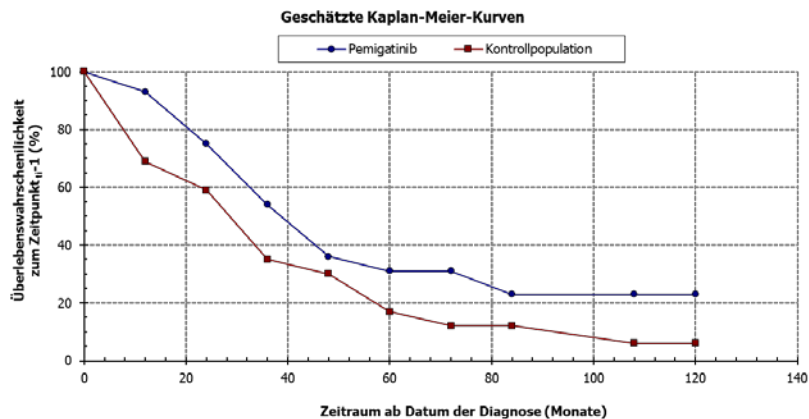


Abbildung 1: *Geschätzte Kaplan-Meier-Kurven basierend auf den Angaben zur Überlebenswahrscheinlichkeit und den Probanden unter Risiko der Kohorte A aus der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt vom 07. April 2020 (blau) vs. der Kontrollpopulation mit FGFR GA und Best Supportive Care (rot) aus der Studie von Jain et al. 2018*

Hinsichtlich der Aussagesicherheit ergeben sich aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie von Jain et al., den fehlenden Baseline-Charakteristika der Population der Patienten mit FGFR GA und Behandlung mit BSC sowie dem nicht adjustierten indirekten Vergleich Unsicherheiten. Dennoch liefert der indirekte Vergleich gegenüber der historischen Kontrollpopulation wichtige Informationen hinsichtlich des Zusatznutzens von Pemigatinib für die Behandlung der Patienten mit CCA und FGFR2-Fusion in der zweiten Therapielinie. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung, der Aggressivität dieser Tumorentität und der kleinen Zielpopulation liefert die Analyse wichtige Informationen zur Einschätzung der Wirksamkeit von Pemigatinib. Das einarmige Studiendesign von FIGHT-202 ist basierend auf den Leitlinien der EMA akzeptabel [11, 12]. Zudem werden mit der aktuell laufenden Phase 3 Studie zu Pemigatinib in der 1st-line Therapie des CCA weitere Daten erwartet, welche die Phase 2 Daten auch aus Sicht der EMA unterstützen können [2]. Abschließend ist aufgrund der Datenlage ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pemigatinib ableitbar.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.30, Z. 10	<p><u>Anmerkung:</u> Die im Folgenden genannten erforderlichen Daten werden vom pU ergänzt: „Angaben zur medianen Beobachtungsdauer liegen nicht vor“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die mediane Beobachtungszeit zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 beträgt für die Gesamtpopulation 30,36 Monate (min 4,9, max 38,7) und für die Population der Probanden mit FGFR2-Rearrangement (Kohorte A) 27,91 Monate (min 4,9, max 37,2). Die mittlere Beobachtungsdauer liegt für die Gesamtpopulation bei 29,05 Monaten (STD 6,015) und für die Kohorte A beträgt diese 27,23 Monate (STD 5,760) [15].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Studie FIGHT-202</u> [...]</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.34, 20-25	<p><u>Anmerkung:</u> Die im Folgenden genannten erforderlichen Daten werden vom pU ergänzt: „Es ist ebenfalls unklar, wie lang die mittlere oder mediane Beobachtungsdauer der Kohorte A für das Gesamtüberleben war.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die mediane Beobachtungsdauer (Time to follow-up) für Kohorte A betrug 27,91 Monate (min 4,9; max 37,2) Die mittlere Beobachtungsdauer für die Kohorte A beträgt 27,23 Monate (STD 5,760) [15].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u> 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.</p>
S.40 Z.6	<p><u>Anmerkung:</u> Die im Folgenden genannten erforderlichen Daten werden vom pU ergänzt: „Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen sind den eingereichten Studienunterlagen nicht zu entnehmen.“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u> Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 (+ 5) Tage nach Abbruch oder Beendigung der Therapie mit Pemigatinib erhoben. Es werden die</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen betrug zum Datenschnitt 07. April 21 30,36 Monate (min 4,9; max 38,7) für die Gesamtpopulation. Für die Kohorte A betrug die mediane Beobachtungsdauer (Time to follow-up) 27,91 Monate (min 4,9; max 37,2). Die mittlere Beobachtungsdauer liegt für die Gesamtpopulation bei 29,05 Monaten (STD 6,015) und für die Kohorte A beträgt diese 27,23 Monate (STD 5,760) [15].</p>	<p>Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 7. April 2020 herangezogen.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei allen für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Es wurden schwerwiegende UE berichtet. Zu den häufigsten SUE zählen SUE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Schwere UE traten bei 66,7% der Studienteilnehmenden auf. Am häufigsten wurden schwere UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ berichtet.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Die Therapie mit Pemigatinib wurde von 7 der 108 Patientinnen und Patienten (6,5 %) aufgrund von UE abgebrochen.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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.</p> <p>Die im Dossier vorgelegten spezifizierten PT der Gruppen „Nageltoxizität“ und „Schwerwiegende Netzhausablösungen“ weisen Inkonsistenzen hinsichtlich der Auswahl und Darstellung der PT auf. Daraus resultieren Unsicherheiten hinsichtlich der Validität der ausgewählten UE von besonderem klinischen Interesse.</p> <p>Zusammenfassend ist aufgrund der fehlenden Kontrollpopulation keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.47 Z.29f.	<p><u>Anmerkung:</u> Zu folgender Aussage wird aus Sicht von Incyte eine Erläuterung gegeben: „Jedoch muss einschränkend hinzugefügt werden, dass vornehmlich Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Krankheitsschwere gemäß ECOG-Status in der Studie berücksichtigt wurden. Aussagen für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-Status >1 sind nur bedingt ableitbar.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studienpopulation von FIGHT-202 besteht vornehmlich aus Probanden mit einem ECOG-Status von 0-1. Patienten mit einem ECOG-2 Status waren gemäß Einschlusskriterien auch für die Studie geeignet. Es ist hinzuzufügen, dass Patienten bereits für die Erstlinientherapie aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht in Frage kommen können. Patienten mit CCA haben oft die mit den malignen biliären Tumoren (mBT) einhergehenden inhärenten Probleme der Gallenwegsobstruktion und Sepsis, die eine weitere Behandlung verhindern können [22]. Damit stehen für Patienten mit einem initial höheren ECOG-Status die Chancen auch schlechter überhaupt eine Zweitlinie zu erreichen. Ein guter Allgemeinzustand (ECOG-Status 0-1) ist weiterhin als positiver prognostischer Faktor für das OS in der Zweitlinie identifiziert</p>	<p>Die Äußerungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung / Fazit</u> 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</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>worden, sodass Patienten mit gutem Allgemeinzustand besser für eine Zweitlinientherapie geeignet sind [23-25]. Insgesamt sind alle Patienten unabhängig vom ECOG-Status gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die Behandlung mit Pemigatinib geeignet; ausgehend von der Entscheidung der EMA gibt es hier keinerlei Einschränkung der Indikation [5]. Daher ist die Studienpopulation in FIGHT-202 vornehmlich mit ECOG-Status 0-1 adäquat und bildet den realen Versorgungskontext der Indikation ab.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird empfohlen, CCA-Patienten in der Zweitlinie nur weiter zu behandeln, wenn diese einen adäquaten Allgemeinzustand aufweisen [6]. Daher bildet die Studienpopulation der Studie FIGHT-202 die Population ab, die primär für eine Zweitlinientherapie in Frage kommt.</p>	<p>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.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.49 Z. 6f	<p><u>Anmerkung:</u> „Es ist jedoch anhand der eingereichten Unterlagen nicht ersichtlich, welche Änderungen zwischen dem ursprünglichen SAP und Amendment 1 des SAP vom 15. April 2019 vorgenommen wurden.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Änderungen im Vergleich zum ersten SAP sind im CSR zusammengefasst und umfassen folgende Punkte [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine umfassendere Suchstrategie für vom Sponsor definierte klinisch bedeutsamen UEs wurde entwickelt, was dazu führte, dass Preferred Terms (PT) für seröse Netzhautablösungen zu den PT im SAP hinzugefügt wurden. 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die aktualisierte Liste der PT ist in Abschnitt 10.2.4 dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explorative Analysen von ORR und PFS nach ethnischer Subgruppe und nach FGFR-Fusionspartner wurden hinzugefügt. Subgruppenanalysen nach vorheriger Platinbehandlung wurden nicht durchgeführt, da der Anteil der Teilnehmer, die keine vorherige Platin-Therapie erhalten hatten, gering war. • Die folgenden zusätzlichen Tabellen, Auflistungen und/oder Abbildungen wurden erstellt, um eine Hilfe bei der Beschreibung der Daten bereitzustellen: Tabelle der begleitenden phosphatsenkenden Medikamente; Auflistung möglicher Hy's Law-Fälle, klinisch signifikanter EKG-Anomalien, begleitender phosphatsenkender Medikamente und fehlgeschlagener Screenings sowie Abbildung der Veränderung des BUN-Wertes vom Ausgangswert über die Zeit [10]. <p>Gemäß detaillierten Angaben im SAP 1.0 wurden folgende Punkte im SAP aufgrund der Aktualisierung des Protokolls (Amendment 5 und 6) angepasst [26].</p>	<p>Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (ORR in Kohorte A) und den sekundären Endpunkt (PFS in Kohorte A) hinzugefügt. • Renale- und hepatische Subgruppenanalysen für ORR und DOR wurden hinzugefügt. • Die durchschnittliche Tagesdosis wurde aktualisiert, um die Dauer der Behandlung als Nenner zu verwenden. • Die Analyse der größten prozentualen Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen wurde vom Abschnitt der sekundären Wirksamkeitsparameter in den Abschnitt der anderen Wirksamkeitsparameter verschoben. • Time-to-Response-Analyse wurde hinzugefügt. • Vom Prüfer bewertete Wirksamkeitsparameter wurden als andere Wirksamkeitsanalysen hinzugefügt. • Die Zusammenfassung des Gewichts wurde vom Abschnitt über die Wirksamkeit in den Abschnitt über die Vitalparameter verschoben. 	<p>wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch relevante unerwünschte Ereignisse und Zeit bis zum ersten Auftreten von klinisch relevanten unerwünschten Ereignissen wurden hinzugefügt [26]. <p><u>Begründung:</u> Gemäß den Informationen im CSR und dem SAP 1.0 vom 15. April 2019 zur Studie FIGHT-202 wurden die Aktualisierungen im SAP vorgenommen, um die statistischen Methoden an die Amendments 5 und 6 des Protokolls anzupassen. PTs wurden zu den klinisch bedeutsamen UEs hinzugefügt, da eine aktualisierte, umfassende Suchstrategie des Sponsors zur Identifikation von relevanten PTs zur Verfügung gestellt wurde [10, 26].</p>	
S.20 Z. 1-5	<p><u>Anmerkung:</u> Zu den folgenden Ausführungen wird aus Sicht von Incyte eine Ergänzung / Erläuterung vorgenommen:</p> <p>„Die Beschreibung der Operationalisierung zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 weist Lücken auf. Es existieren mehrere Versionen des Instruments; es wird aus den Studienunterlagen nicht deutlich, welche Version in der Studie FIGHT-202 zum Einsatz kam. Ein Exemplar des eingesetzten Fragebogens liegt den Studienunterlagen nicht bei. Außerdem ist unklar, wann der Fragebogen ausgefüllt wurde und ob Hilfestellung angeboten wurde.“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Symptomatik</u> Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie FIGHT-202 wird mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde gemäß Studienprotokoll beim Screening (Tag -28 bis -1), an Tag 1 (+/- 3 Tage) Zyklus 3 und danach alle 3 Zyklen und zum Ende der Behandlung (EoT) ausgefüllt [17].</p> <p>Es wurde die Version 3.0 des EORTC-QLQ-C30 verwendet;</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes EORT QLQ-C30 ist im Dossier, welches zur Nutzenbewertung eingereicht wurde, beschrieben und ebenfalls dem Studienprotokoll zu entnehmen [17]. Gemäß dem eingereichten Appendix 16.1.2 des Studienberichtes wurde die Version 3.0 des EORTC-QLQ-C30 verwendet. Ein Exemplar des Fragebogens ist hier ebenso zu finden (S. 22 Appendix 16.1.2 SAMPLE CASE REPORT FORM). Ein Exemplar in deutscher Ausführung ist Appendix A beigelegt.</p>	<p>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%).</p> <p>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.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Morbidität ist nicht möglich.</p> <p><u>zur Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC-QLQ-C30</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie FIGHT-202 mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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%).</p> <p>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.</p>
S.22 Z. 38f	<p><u>Anmerkung:</u> Zu folgender Aussage wird aus Sicht von Incyte Stellung genommen</p> <p>„Die Beschreibung der Operationalisierung der Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-BIL21 ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Das in der Studie konkret eingesetzte Instrument ist in den Unterlagen der Studie FIGHT-202 nicht hinterlegt. Außerdem ist unklar, wann der Fragebogen ausgefüllt wurde und ob Hilfestellung angeboten wurde und warum</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>EORTC-QLQ-BIL21</i></p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Einsatz nur in bestimmten, aber nicht allen Ländern erfolgte, die an der Studie beteiligt waren.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-BIL21 wurde gemäß Studienprotokoll beim Screening (Tag -28 bis -1), an Tag 1 (+/- 3 Tage) Zyklus 3 und danach alle 3 Zyklen und zum Ende der Behandlung (EoT) ausgefüllt [17]. Die Ausgabe des Fragebogens wurde auf Länder beschränkt, zu denen eine validierte, übersetzte Version in der Landessprache zur Verfügung stand. Ein Exemplar des Fragebogens ist dem eingereichten Appendix 16.1.2 zu entnehmen (S. 26 Appendix 16.1.2 SAMPLE CASE REPORT FORM). Ein Exemplar in deutscher Ausführung ist Appendix A beigelegt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der Fragebogen wurde gemäß den Vorgaben zum Erhebungszeitpunkt im Studienprotokoll von den Probanden ausgefüllt [17].</p> <p>Ausgehend zu den Informationen des Amendments 1 des Studienprotokolls wurde die Ausgabe des Fragebogens auf Länder begrenzt, zu denen eine validierte, übersetzte Version des</p>	<p>Die krankheitsspezifische Lebensqualität wird in der Studie FIGHT-202 mittels EORTC QLQ-BIL21 nur in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea erhoben.</p> <p>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%).</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Lebensqualität wegen fehlender vergleichender Daten vorliegen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragebogens in der Landessprache zur Verfügung stand. Dies umfasste USA, Vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland und Korea [17]. .	
S.18 Z. 35f	<p><u>Anmerkung:</u> Zu den folgenden Ausführungen wird aus Sicht von Incyte eine Ergänzung/Erläuterung vorgenommen:</p> <p>Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, in welchem Zeitraum die Erhebung des ORR, DoR, DCR und der Zeit bis zum Ansprechen erfolgt und ob, sofern keine Progression zum EoT vorlag, auch der Zeitraum nach EoT relevant ist. Es wird davon ausgegangen, dass der Tumorstatus nur während der Behandlungsphase mit Pemigatinib in die hier vorgelegten Endpunkte eingeht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Erhebung der ORR, DoR, DCR und Zeit bis zum Ansprechen basierte auf der objektiven Beurteilung des Tumorstatus nach IRC.</p> <p>In der Studie FIGHT-202 erfolgte die objektive Beurteilung des Tumorstatus zur Wirksamkeitsbeurteilung zum Screening (Baseline-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>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 unkontrollierte Studie FIGHT- Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Scan) und im Zeitraum während der ersten 2 Zyklen (d. h. jede 6 Wochen) und anschließend nach jeweils 3 Zyklen (d. h. jede 9 Wochen) und zum Ende der Studie (EoT; wenn anwendbar). Bei Probanden, die die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, ihren Krankheitsstatus mittels Röntgenbildgebung bis 1) zum Beginn einer neuen Krebstherapie, 2) zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung, 3) zum Tod oder 4) zum Ende der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt, weiter zu überwachen [10]. Die Nachbeobachtungsphase des Krankheitsstatus umfasste ein Follow-up alle 9 Wochen nach EoT, wenn zu EoT keine Progression aufgetreten war [10].</p> <p>Zur Beurteilung des Tumorstatus wurde die nach RECIST v1.1 empfohlene Methode für die Beurteilung der Tumorlast, einem CT-Scan inklusive Erfassung des Thorax, des Abdomens und des Beckens, verwendet. Alternative Methoden (z.B. MRT) konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes einen CT-Scan ersetzen, vorausgesetzt, dass dieselbe Methode während der gesamten Studie verwendet wurde und mit RECIST v1.1 übereinstimmen [10].</p> <p><i>Definition der Objektiven Ansprechrate (ORR)</i></p>	<p>Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Objektive Ansprechrate (ORR) war definiert als Anteil der Probanden mit dem besten Ansprechen, d. h. die ein vollständiges Ansprechen (CR; Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen (PR; $\geq 30\%$ Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen), bewertet durch ein unabhängiges zentrales radiologisches Prüfungskomitee basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien, zeigten.</p> <p>Die Probanden werden als objektive Responder betrachtet, wenn sie bei einem Besuch nach der Erstuntersuchung vor der ersten Progression (PD, progressive disease) insgesamt das beste Ergebnis in Bezug auf CR oder PR erzielen [10].</p> <p>Nach SAP ist das beste Gesamtansprechen definiert als das beste Ansprechen, welches nach Baseline vor und einschließlich der ersten PD erhoben wurde, und zwar in der Reihenfolge CR, PR, SD (stable disease, stabile Erkrankung), PD und NE (Nicht ermittelbar). Das beste Gesamtansprechen von CR oder PR muss bestätigt werden, nach der Bestätigungsmethode, die in der Independent Central Review Charter beschrieben ist. Im Falle von SD müssen die Messungen die SD-Kriterien mindestens einmal nach dem Datum der ersten Dosis in einem Mindestabstand von 39 Tagen erfüllen. SD ist vorhanden, wenn weder eine ausreichende Schrumpfung, um sich für eine PR zu qualifizieren, noch eine ausreichende Zunahme, um sich für eine PD zu qualifizieren, wenn man die kleinsten</p>	<p>wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Summendurchmesser während der Studie als Referenz nimmt. Probanden, die dieses Kriterium nicht erfüllen, haben die beste Gesamtantwort auf PD, wenn die nächste verfügbare Bewertung PD ergibt oder NE, wenn keine zusätzliche Bewertung verfügbar ist [26].</p> <p><u>Begründung:</u> Die Operationalisierung der genannten Endpunkte ist im CSR und SAP 1.0 umfassend beschrieben und wurde im Dossier zur Nutzenbewertung beschrieben.</p>	
IQWiG Bewertung der Therapiekosten		
S.10, Z.90 f	<p><u>Anmerkung:</u> Zu folgender Aussage wird eine Erläuterung der Auswahl für die Zielpopulation vorgenommen: „Der pU operationalisiert die Erkrankung des Cholangiokarzinoms über die Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge. Karzinome der Gallenblase werden nicht berücksichtigt.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Karzinome der Gallenblase werden nicht berücksichtigt, da diese nicht die Zielpopulation vom Pemigatinib umfassen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>Der Begriff des Cholangiokarzinoms (CCA) bezieht sich im Allgemeinen auf Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge. Aufgrund der anatomischen Lokalisation wurden bisher Karzinome der Ampulla vateri und der Gallenblase von den CCAs klar abgegrenzt [27]. Die Nomenklatur für CCAs ist jedoch international und national uneinheitlich und bezieht sich in der zuletzt im Juni 2021 aktualisierten S3-Leitlinie nun eindeutig mit dem Synonym „maligne biliäre Tumore“ (mBT) auf die gesamte Gruppe der Karzinome der Gallengänge (iCCA und eCCA), der Gallenblase und der Ampulla vateri [6]. Da FGFR2-Fusionen und Rearrangements fast ausschließlich im iCCA und in einem geringen Ausmaß im eCCA detektiert werden, hat sich der pU bei der Herleitung der Prävalenz im Dossier auf diese Zielpopulation beschränkt.</p> <p>Die Karzinome der Gallenblase sind aus Sicht des pU - obgleich nun eine neue Vorgabe zur Nomenklatur in der S3-Leitlinie angegeben ist - nicht in die Zielpopulation von Pemigatinib einzubeziehen. Art und Häufigkeit der molekularen Veränderungen unterscheiden sich erheblich zwischen den verschiedenen Typen des CCA [6, 28]. Insbesondere das iCCA zeigt verschiedenste molekulargenetische</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.</p> <p>Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen.</p> <p>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.</p> <p>Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Veränderungen im hohen Maß. So kommen, neben Veränderungen im RAS und TP53 Gen mit 10-20 % bzw. 20-30 %, auch häufiger Veränderungen des FGFR2 Gens, insbesondere FGFR2-Fusionen, fast exklusiv im iCCA in 7-22 % der Tumoren vor [3, 6, 29-33]. Seltener werden FGFR2-Fusionen im eCCA mit ca. 1 % und sporadisch im GBC gefunden [22, 32, 34, 35]. Dies ist möglicherweise auf die unterschiedliche Zellherkunft der Ursprungszellen (small duct vs. large bile ducts) und dem morphologischen Subtyp (gemischt/cholangiolär vs. duktal/muzinös) innerhalb des iCCA zurückzuführen [36].	
S.11 Z. 1f	<p><u>Anmerkung:</u> Erläuterungen zum Vorgehen aus Sicht von Incyte zur Ermittlung der Patientenzahlen (Schritte A2-A5, B2-B5)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Ermittlung der Patientenzahlen ergeben sich an den vom IQWiG aufgeführten Schritten zum Teil Unter- und Überschätzungen. Diesem Kommentar wird aus Sicht von Incyte zugestimmt. Allerdings wird durch die Angabe von Spannen dieser Unsicherheit Rechnung getragen.</p> <p><u>Begründung:</u> Hinsichtlich der einzelnen Schritte wurden die in der Literatur verfügbaren Informationen verwendet. Über die Angabe von Spannweiten wurde die Unsicherheit jeweils abgebildet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen.</p> <p>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.</p> <p>Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.</p>
S.11 Z. 7 f	<p><u>Anmerkung:</u> Erläuterungen zum Vorgehen aus Sicht von Incyte zur Ermittlung der Patientenzahlen in Schritt A2a:</p> <p>„Der pU ermittelt den Anteilswert der Patientengruppe mit einem inoperablen Tumor (65 %) auf Basis eines Reviews, dass einen Anteilswert von > 65 % ohne Quellenbezug lediglich erwähnt. Dies birgt Unsicherheit.</p> <p>Des Weiteren ist unklar, wie der pU die von ihm zusätzlich berichteten Anteilswerte (des Schrittes A 2a) des RKI [8] zu</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leberkarzinomen (C22.-) der Stadien III und IV (57 % für Männer und 64 % für Frauen) bei Erstdiagnose in den letztendlich zugrunde gelegten Anteilswert von 65 % einfließen lässt.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht des pU kann für den Anteil der Patienten mit inoperablen/metastasiertem Tumor mit Bezug auf die Daten des RKI auch eine Spanne von 57 % bis zu 65 % angenommen werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Die Daten des RKI zum Stadium III/IV im ICD-10 C22.- wurden nicht in die Kalkulation einbezogen, da es sich bei der Gesamtgruppe der Tumore mit C22.- hauptsächlich um Leberkarzinome handelt. Eine valide Ableitung der Verteilung der Grade III/IV beim iCCA ist hieraus nur bedingt möglich. Aus Sicht des pU ist der Einbezug des Anteils von 57 % daher als Untergrenze akzeptabel.</p>	<p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.</p> <p>Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen.</p> <p>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.</p> <p>Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.</p>

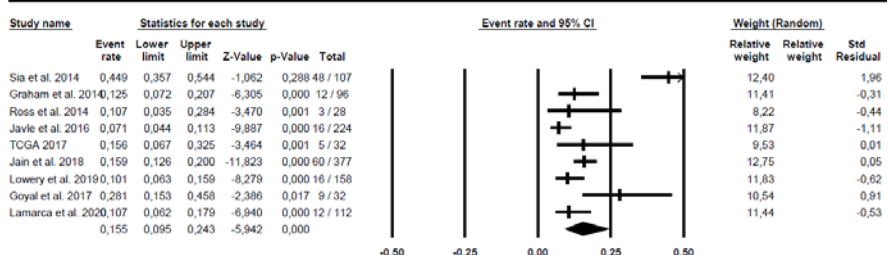
Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11 Z. 11f	<p><u>Anmerkung:</u> Erläuterungen zum Vorgehen aus Sicht von Incyte zur Ermittlung der Patientenzahlen in Schritt A2a:</p> <p>„Außerdem bleibt offen, ob neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten insbesondere im lokal fortgeschrittenen Stadium mit einem operablen Tumor (A 2b und B 2b), aber mit einem R2-Status nach der Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors, bei der Herleitung richtig zugeordnet werden. Laut Leitlinie wird diesen Patientinnen und Patienten ebenfalls unmittelbar eine Erstlinienchemotherapie empfohlen [5] und die Patientinnen und Patienten müssten folglich im Schritt 2a zusätzlich berücksichtigt werden“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Patienten, die operiert wurden und ein Rezidiv erleiden, wurden im Schritt A2c und B2c berücksichtigt.</p> <p><u>Begründung:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.</p> <p>Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen.</p> <p>Es besteht insbesondere Unsicherheit im Hinblick auf den Anteilswert eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms mit einer</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit einem Lokalrezidiv wurden erst im folgenden Schritt einbezogen. Zu den Anteilen der Patienten mit R2 Status nach Resektion liegen keine validen Daten vor.</p>	<p>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.</p> <p>Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.</p>
S.15 Z.7f.	<p><u>Anmerkung:</u> „Es besteht insbesondere Unsicherheit im Hinblick auf den Anteilswert eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement (Angabe des pU: 13 % bis 15 %). Dieser Unsicherheit sollte mithilfe einer größeren Spanne (7 % bis 45 %) Rechnung getragen werden.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zum Vorliegen einer FGFR2-Fusion im iCCA aus Studien berichtet. Eine auf den vorliegenden Daten zum Anteil der FGFR2-Fusionen aus Nordamerika und Europa durchgeführte Metaanalyse ergab eine</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.</p>

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																														
	<p>gepoolte Ereignisrate von 0,16 (95 % KI 0,10-0,24) (siehe Abbildung 2 [37]), sodass ein prozentualer Anteil von 16 % mit einer Spanne von 10-24 % aus Sicht von Incyte für die Prävalenz angenommen werden kann [3, 29, 31-34, 38, 39]. Es ergibt sich basierend auf dieser Spanne eine Prävalenz von 210 Fällen (Spanne 46 – 314) für die Zielpopulation von Pemigatinib bezogen auf das iCCA. Die Neuberechnung der Fallzahlen zum iCCA ist in Tabelle 3 dargestellt.</p> <div style="text-align: center;"> <h3>Meta Analysis</h3>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Study name</th> <th>Event rate</th> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> <th>Z-Value</th> <th>p-Value</th> <th>Total</th> <th>Relative weight</th> <th>Relative weight</th> <th>Std Residual</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sia et al. 2014</td> <td>0,449</td> <td>0,357</td> <td>0,544</td> <td>-1,062</td> <td>0,288</td> <td>48 / 107</td> <td>12,40</td> <td></td> <td>1,96</td> </tr> <tr> <td>Graham et al. 2014</td> <td>0,125</td> <td>0,072</td> <td>0,207</td> <td>-6,305</td> <td>0,000</td> <td>12 / 96</td> <td>11,41</td> <td></td> <td>-0,31</td> </tr> <tr> <td>Ross et al. 2014</td> <td>0,107</td> <td>0,035</td> <td>0,294</td> <td>-3,470</td> <td>0,001</td> <td>3 / 28</td> <td>8,22</td> <td></td> <td>-0,44</td> </tr> <tr> <td>Javle et al. 2016</td> <td>0,071</td> <td>0,044</td> <td>0,113</td> <td>-9,887</td> <td>0,000</td> <td>16 / 224</td> <td>11,87</td> <td></td> <td>-1,11</td> </tr> <tr> <td>TCGA 2017</td> <td>0,156</td> <td>0,067</td> <td>0,325</td> <td>-3,464</td> <td>0,001</td> <td>5 / 32</td> <td>9,53</td> <td></td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>Jain et al. 2018</td> <td>0,159</td> <td>0,126</td> <td>0,200</td> <td>-11,823</td> <td>0,000</td> <td>60 / 377</td> <td>12,75</td> <td></td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>Lowery et al. 2019</td> <td>0,101</td> <td>0,063</td> <td>0,159</td> <td>-8,279</td> <td>0,000</td> <td>16 / 158</td> <td>11,83</td> <td></td> <td>-0,62</td> </tr> <tr> <td>Goyal et al. 2017</td> <td>0,281</td> <td>0,153</td> <td>0,458</td> <td>-2,386</td> <td>0,017</td> <td>9 / 32</td> <td>10,54</td> <td></td> <td>0,91</td> </tr> <tr> <td>Lamarca et al. 2020</td> <td>0,107</td> <td>0,062</td> <td>0,179</td> <td>-6,940</td> <td>0,000</td> <td>12 / 112</td> <td>11,44</td> <td></td> <td>-0,53</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,155</td> <td>0,095</td> <td>0,243</td> <td>-5,942</td> <td>0,000</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 2: Forest Plot der Meta-Analyse zum Anteil der FGFR2-Fusionen im iCCA.</p> <p>Begründung: Aus Sicht von Incyte kann mithilfe einer Metaanalyse auf Basis der vorliegenden Daten aus Nordamerika und Europa zum Anteil der</p>	Study name	Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Total	Relative weight	Relative weight	Std Residual	Sia et al. 2014	0,449	0,357	0,544	-1,062	0,288	48 / 107	12,40		1,96	Graham et al. 2014	0,125	0,072	0,207	-6,305	0,000	12 / 96	11,41		-0,31	Ross et al. 2014	0,107	0,035	0,294	-3,470	0,001	3 / 28	8,22		-0,44	Javle et al. 2016	0,071	0,044	0,113	-9,887	0,000	16 / 224	11,87		-1,11	TCGA 2017	0,156	0,067	0,325	-3,464	0,001	5 / 32	9,53		0,01	Jain et al. 2018	0,159	0,126	0,200	-11,823	0,000	60 / 377	12,75		0,05	Lowery et al. 2019	0,101	0,063	0,159	-8,279	0,000	16 / 158	11,83		-0,62	Goyal et al. 2017	0,281	0,153	0,458	-2,386	0,017	9 / 32	10,54		0,91	Lamarca et al. 2020	0,107	0,062	0,179	-6,940	0,000	12 / 112	11,44		-0,53		0,155	0,095	0,243	-5,942	0,000					<p>Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen.</p> <p>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.</p> <p>Außerdem beinhalten diverse Herleitungsschritte Über- oder Unterschätzungen, deren jeweiliges Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.</p>
Study name	Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Total	Relative weight	Relative weight	Std Residual																																																																																																							
Sia et al. 2014	0,449	0,357	0,544	-1,062	0,288	48 / 107	12,40		1,96																																																																																																							
Graham et al. 2014	0,125	0,072	0,207	-6,305	0,000	12 / 96	11,41		-0,31																																																																																																							
Ross et al. 2014	0,107	0,035	0,294	-3,470	0,001	3 / 28	8,22		-0,44																																																																																																							
Javle et al. 2016	0,071	0,044	0,113	-9,887	0,000	16 / 224	11,87		-1,11																																																																																																							
TCGA 2017	0,156	0,067	0,325	-3,464	0,001	5 / 32	9,53		0,01																																																																																																							
Jain et al. 2018	0,159	0,126	0,200	-11,823	0,000	60 / 377	12,75		0,05																																																																																																							
Lowery et al. 2019	0,101	0,063	0,159	-8,279	0,000	16 / 158	11,83		-0,62																																																																																																							
Goyal et al. 2017	0,281	0,153	0,458	-2,386	0,017	9 / 32	10,54		0,91																																																																																																							
Lamarca et al. 2020	0,107	0,062	0,179	-6,940	0,000	12 / 112	11,44		-0,53																																																																																																							
	0,155	0,095	0,243	-5,942	0,000																																																																																																											

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>FGFR2-Fusionen im iCCA eine valide Schätzung gegeben werden [37]. Zusätzlich zur im Herstellerdossier zitierten Literatur wird die aktuelle Publikation von Lamarca et al. 2020 zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen, da hier Daten aus Großbritannien berichtet werden. Lamarca et al. beschreibt einen Anteil von 10,7 % (12 von 112 Proben) für FGFR2-Fusionen bezogen auf mBTs von Patienten aus Großbritannien. Für das iCCA beträgt die Häufigkeit in dieser Studie 21,0 % und für das eCCA 5,0 % [31]. Die Fallzahlen für das iCCA wurden entsprechend der Neuberechnung der Prävalenz angepasst (siehe Tabelle 3).</p> <p><i>Tabelle 3: Schritte zur Berechnung der Prävalenz des iCCA</i></p> <table border="1" data-bbox="288 986 1173 1367"> <thead> <tr> <th>Nr.</th> <th>Item</th> <th>Fallzahl</th> <th>Quelle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">iCCA</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Geschätzte Fallzahl 2020</td> <td>2.478 – 3.362</td> <td>[40, 41]</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (57-65 %)</td> <td>1.412 – 2.185</td> <td>[42, 43]</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Anteil operabel (35-43 %) und nachfolgendem Rezidiv (49-64 %)</td> <td>425 - 601</td> <td>[44]</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Patienten mit 1st-line Chemotherapie</td> <td>1.837 – 2.293</td> <td>Item 2+3 dieser Tabelle</td> </tr> </tbody> </table>	Nr.	Item	Fallzahl	Quelle	iCCA				1	Geschätzte Fallzahl 2020	2.478 – 3.362	[40, 41]	2	Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (57-65 %)	1.412 – 2.185	[42, 43]	3	Anteil operabel (35-43 %) und nachfolgendem Rezidiv (49-64 %)	425 - 601	[44]	4	Patienten mit 1st-line Chemotherapie	1.837 – 2.293	Item 2+3 dieser Tabelle	
Nr.	Item	Fallzahl	Quelle																							
iCCA																										
1	Geschätzte Fallzahl 2020	2.478 – 3.362	[40, 41]																							
2	Anteil inoperabel /Stadium III/ IV (57-65 %)	1.412 – 2.185	[42, 43]																							
3	Anteil operabel (35-43 %) und nachfolgendem Rezidiv (49-64 %)	425 - 601	[44]																							
4	Patienten mit 1st-line Chemotherapie	1.837 – 2.293	Item 2+3 dieser Tabelle																							

Stellungnehmer: Incyte Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	5	Anteil geeignet für 2nd-line Chemotherapie (25-47 %)	459 – 1.310	[23-25, 45, 46]	
	6	Anteil mit FGFR2-Rearrangements 16 % (Spanne 10 – 24 %)	210 (46 – 314)	[3, 29, 31-34, 38, 39]	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Pemigatinib. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4633/2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670.pdf, [Aufgerufen am: 15.07.2021]. 2021
2. EMA, EPAR - Assessment report Pemazyre URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 23.07.2021]. 2021
3. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. JCO Precision Oncology 2018(2): 1-12.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-153 [Aufgerufen am: 01.12. 2020]. 2020
5. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pemazyre - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021
6. Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Version 2.0. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf, [Aufgerufen am: 20.07.2021]. 2021
7. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Sinn, M., Arnold, D., Borner, M. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019
8. Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Huguette, F., Gruenberger, T. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v28-v37.
9. European Medicines Agency Orphan designation Pemigatinib for the treatment of biliary tract cancer URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2066-public-summary-opinion-orphan-designation-pemigatinib-treatment-biliary-tract-cancer_en.pdf, [Aufgerufen am: 10.06.2020]. 2018
10. Incyte Biosciences, Clinical Study Report FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.07.2020]. 2019
11. European Medicines Agency, GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS. . URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf, [Aufgerufen am: 04.03.2020]. 2006
12. EMA, Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf, [Aufgerufen am: 31.07.2020]. 2012
13. Lamarca, A., Palmer, D. H., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T. 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(5): 690-701.

14. Ying, J., Chen, J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 139: 134-142.
15. Incyte Corporation, D180 Response to EMA - Annex II [Aufgerufen am: 26.07.2021]. 2020
16. Incyte Corporation, Clinical Study Report Addendum 2 FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 17.11.2020]. 2020
17. Incyte Biosciences, Clinical Study Protocol FIGHT-202 - Amendment 6; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019
18. Degirolamo, C., Sabbà, C., Moschetta, A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(1): 51-69.
19. Abou-Alfa, G. K., Sahai, V., Hollebecque, A., Vaccaro, G., Melisi, D. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(5): 671-684.
20. Lacouture, M. E., Sibaud, V., Anadkat, M. J., Kaffenberger, B., Leventhal, J. et al. Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview, Prevention, and Management Guidelines. *Oncologist* 2021; 26(2): e316-e326.
21. Incyte Corporation, Zusätzliche Analysen FIGHT-202 zum Datenschnitt 07. April 2020[Aufgerufen am: 31.07.2021]. 2021
22. Valle, J. W., Lamarca, A., Goyal, L., Barriuso, J., Zhu, A. X. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7(9): 943-962.
23. Fornaro, L., Vivaldi, C., Cereda, S., Leone, F., Aprile, G. et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 156.
24. Brieau, B., Dahan, L., De Rycke, Y., Boussaha, T., Vasseur, P. et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer* 2015; 121(18): 3290-7.
25. Takahara, N., Nakai, Y., Isayama, H., Sasaki, T., Saito, K. et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs* 2018; 36(6): 1093-1102.
26. Incyte Biosciences, Statistical Analysis Plan FIGHT-202 - Amendment 1; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019
27. Vogel, A., Wege, H., Caca, K., Nashan, B., Neumann, U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(44): 748-54.
28. Goyal, L., Kongpetch, S., Crolley, V. E., Bridgewater, J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2021; 95: 102170.
29. Goyal, L., Saha, S. K., Liu, L. Y., Siravegna, G., Leshchiner, I. et al. Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7(3): 252-263.

30. Sia, D., Losic, B., Moeini, A., Cabellos, L., Hao, K. et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6087.
31. Lamarca, A., Kapacee, Z., Breeze, M., Bell, C., Belcher, D. et al. Molecular Profiling in Daily Clinical Practice: Practicalities in Advanced Cholangiocarcinoma and Other Biliary Tract Cancers. *J Clin Med* 2020; 9(9).
32. Javle, M., Bekaii-Saab, T., Jain, A., Wang, Y., Kelley, R. K. et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24): 3838-3847.
33. Javle, M. M., Murugesan, K., Shroff, R. T., Borad, M. J., Abdel-Wahab, R. et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4087-4087.
34. Weinberg, B. A., Xiu, J., Lindberg, M. R., Shields, A. F., Hwang, J. J. et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 652-662.
35. Patel, A., Soneji, D., Singh, H. P., Kumar, M., Bandyopadhyay, A. et al. Genomic Landscape and Targeted Treatment of Gallbladder Cancer: Results of a First Ongoing Prospective Study. *South Asian J Cancer* 2020; 9(2): 74-79.
36. Roos, E., Soer, E. C., Klompaker, S., Meijer, L. L., Besselink, M. G. et al. Crossing borders: A systematic review with quantitative analysis of genetic mutations of carcinomas of the biliary tract. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 140: 8-16.
37. Incyte, Meta-Analyse zum Anteil der FGFR2-Fusionen im Cholangiokarzinom. URL: Forest plot erstellt mit: <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>, [Aufgerufen am: 02.08.2021]. 2021
38. Farshidfar, F., Zheng, S., Gingras, M. C., Newton, Y., Shih, J. et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep* 2017; 18(11): 2780-2794.
39. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Al-Rohil, R., Rand, J. V. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19(3): 235-42.
40. Walter, D., Ferstl, P., Waidmann, O., Trojan, J., Hartmann, S. et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int* 2019; 39(2): 316-323.
41. Robert-Koch-Institut, Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (C22.1) von 2012 bis 2016 in Deutschland [Aufgerufen am: 03.08.2020]. 2020
42. Lamarca, A., Hubner, R. A., David Ryder, W., Valle, J. W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-38.
43. Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland - C22 Leber. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf?blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 12.06.2020]. 2019
44. Blechacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017; 11(1): 13-26.
45. Schweitzer, N., Kirstein, M. M., Kratzel, A. M., Mederacke, Y. S., Fischer, M. et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver Int* 2019; 39(5): 914-923.
46. Walter, T., Horgan, A. M., McNamara, M., McKeever, L., Min, T. et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2): 329-35.

5.2 Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH

Datum	30.07.2021
Stellungnahme zu	Pemigatinib / Pemazyre® - 2021-04-15-D-670
Stellungnahme von	SERVIER Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation wird Pemigatinib (Pemazyre®) als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)</i>-Fusion oder einem <i>FGFR2</i>-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, angewendet (<i>Incyte Biosciences Distribution B. V., 2021</i>).</p> <p>SERVIER plant eine europäische Zulassung von Ivosidenib (Tibsovo®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)</i>-Mutation. SERVIER nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Pemigatinib (Pemazyre®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA, S. 17	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Bei der Bewertung der vom Hersteller vorgelegten Studiendaten legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der FIGHT-202-Studie fest. Der Endpunkt PFS wird hierbei aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung des G-BA berücksichtigt (<i>Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021</i>).</p> <p>Dieser morbiditätsrelevante Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingestuft, da die Erhebungsmethodik auf einem bildgebenden Verfahren beruht mit Verweis auf eine fehlende Berücksichtigung von für den Patienten spürbaren Symptomatik.</p> <p>Anmerkung: Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (<i>Herschbach u. a., 2004</i>). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Dies trifft auch gerade bei der Indikation des Cholangiokarzinom zu, da diese zu den aggressiven Tumor-Erkrankungen zählt.</p> <p>Je länger der Therapieerfolg erhalten bleibt, desto stärker sind die spürbaren, vermiedenen Krankheitssymptome für die betroffenen Patienten zu erkennen.</p> <p>So wird beispielsweise das PFS neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (<i>European Medicine Agency, 2017</i>).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollte.</p>	<p>anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Literaturverzeichnis

European Medicine Agency (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf

Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Pemigatinib, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/677/> (Zugriff 2021-07-28)

Herschbach, P. u. a. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire, in: *British journal of cancer* 91 (2004), S. 504–511, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601986#>

Incyte Biosciences Distribution B. V. (2021): Fachinformation Pemigatinib, <https://pemazyre.eu/de/fachinformation> (Zugriff 2021-07-28)

-

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05. August 2021
Stellungnahme zu	Pemigatinib/Pemazyre®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier einen indirekten Vergleich von Pemigatenib gegenüber Best-Supportive-Care beim Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. Dabei werden die Daten der Studie FIGHT-202 im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe aus der Publikation Jain et al. herangezogen.</p> <p>Aufgrund von methodischen Schwächen und hoher Unsicherheit bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen lassen sich laut Einschätzung des G-BA keine verlässlichen Aussagen zur Nutzenbewertung vom Pemigatinib treffen.</p> <p>Aus Sicht von MSD sollten Unsicherheiten und Limitationen selbstverständlich diskutiert werden, es ist jedoch</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs für eine wirksame Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet, besonders bei einer seltenen Erkrankung in der es bislang eben keine Therapieoption gab, 2.) durch die Tatsache, dass ein neuer wirksamer und sicherer zielgerichteter Therapieansatz entwickelt und zugelassen wurde und 3.) aufgrund der bereits bei deskriptiver Betrachtung der Ergebnisse des Vergleiches ersichtlichen patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens <p>von Bedeutung, dass ein solcher Vergleich auch eine Berücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung finden kann.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>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 unkontrollierte Studie FIGHT-Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine vollständige Ablehnung des vorgelegten indirekten Vergleiches ist somit aufgrund der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche dargelegten Evidenzsituation kritisch zu bewerten. Entgegen des Vorgehens des G-BA wäre eine Würdigung mit der Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der stark eingeschränkten verfügbaren Evidenz hinsichtlich der Komparatoren wünschenswert.</p> <p>Die Anforderungen an einen indirekten Vergleich sollten angesichts der im vorliegenden Anwendungsgebiet besonderen Situation diskutiert und entsprechend angepasst werden.</p>	<p>dass die Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen nicht beurteilt werden kann.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

-

5.4 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGVS

Datum	5. August 2021
Stellungnahme zu	Pemigatinib
Stellungnahme von	AIO, DGHO, DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pemigatinib (Pemazyre®) ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Pemigatinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit Nachweis einer Fusion oder eines Rearrangement des Gens für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FRGFR2), nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pemigatinib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				Subgruppen	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppen	ZVT	pU				G-BA															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
Keine	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-																

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Pemigatinib hat einen Orphan-Drug-Status. Therapeutische Optionen beim fortgeschrittenen biliärem Karzinom nach Vortherapie mit Cisplatin/Gemcitabin sind Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema, eine Fluoropyrimidin-Monotherapie oder Best Supportive Care. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist FIGHT-202, eine offene, einarmige Studie zur Wirksamkeit von Pemigatinib bei Patient*innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, biliärem Karzinom. • Pemigatinib führte zu einer Ansprechrate von 35,5%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 17,5 Monaten. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse der Kombinationschemotherapie mit FOLFOX in diesem Kollektiv von Patient*innen. • Pemigatinib hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil. Besondere Überwachung erfordern die Störungen des Phosphat-Stoffwechsels und das Risiko einer Netzhautablösung. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pemigatinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Pemigatinib ist die Therapie der Wahl bei Patient*innen mit biliärem Karzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Diese Einleitung muss mit der Nomenklatur beginnen. In Deutschland haben wir uns auf den Begriff „Biliäre Karzinome“ verständigt [1, 2], siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Nomenklatur biliärer Karzinome</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

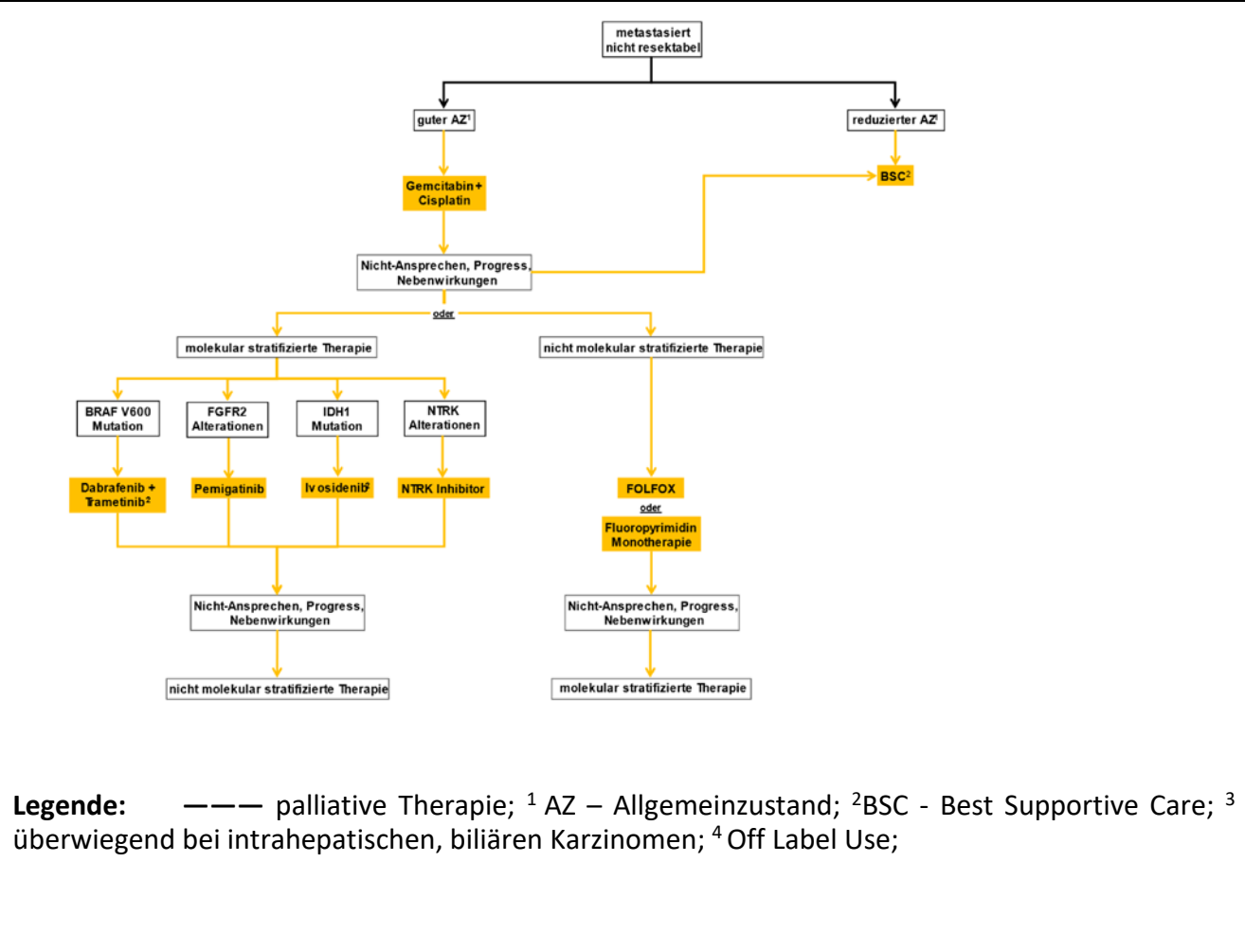
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="443 558 1075 965" data-label="Diagram"><pre>graph TD; BK[Biliäre Karzinome] --> KG[Karzinome der Gallengänge]; BK --> KB[Karzinome der Gallenblase]; KG --> IH[intrahepatisch]; KG --> EH[extrahepatisch]; EH --> PK[perihilär Klatskintumore]; EH --> D[distal];</pre></div> <p data-bbox="161 1152 1456 1289">In der internationalen Nomenklatur werden die in Abb. 1 dargestellten Tumorentitäten als Cholangiokarzinom (CCA) zusammengefasst. Das haben EMA und BfArM in der Bezeichnung der Indikation für Pemigatinib übernommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden nur Daten zu intra- und extrahepatischen Gallengangskarzinomen präsentiert.</p> <p data-bbox="161 1308 1456 1375">Biliäre Karzinome sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus. Männer sind bei den Karzinomen der Gallengänge etwas häufiger betroffen (1,5-2:1), Frauen erkranken deutlich</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>häufiger an Gallenblasenkarzinomen (4:1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei In der internationalen Nomenklatur werden diese Tumorentitäten auch als Cholangiokarzinome (cholangiocarcinoma, CCA) zusammengefasst. Das haben EMA und BfArM in der Bezeichnung der Indikation für Pemigatinib übernommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden nur Daten zu intra- und extrahepatische Gallengangskarzinomen präsentiert.</p> <p>Biliäre Karzinome sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus. Männer sind bei den Karzinomen der Gallengänge etwas häufiger betroffen (1,5-2:1), Frauen erkranken deutlich häufiger an Gallenblasenkarzinomen (4:1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, d.h. ein höheres Lebensalter ist der Hauptrisikofaktor, um an einem biliären Karzinom zu erkranken.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapieintention beim inoperablen oder metastasierten Cholangiokarzinom ist nicht kurativ. Bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie sind der Allgemeinzustand der Patient*innen, Komorbidität, die Patient*innenpräferenz sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen. Standard in Erstlinientherapie ist die Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin, ergänzt durch eine symptom-orientierte, supportive Therapie, siehe Abbildung 2.</p> <p>Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Zweitlinientherapie stand über lange Zeit kein evidenzbasierter Standard zur Verfügung. Die Daten der 2021 publizierte Studie ABC-06 bei Patient*innen mit biliären Karzinomen nach Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin hat eine Zweitlinienchemotherapie mit mFOLFOX gegenüber aktiver Symptomkontrolle (ASC) bei 162 eingeschlossenen Patient*innen randomisiert verglichen, mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (HR 0,69, p=0,031; medianes OS 6,2 versus 5,3 Monate; 12- und 6 Monats-Überlebensrate 50,6% und 25,9% versus 35,5% und 11,4%) [3].</p> <p>Damit kann mFOLFOX als ein Standard in der Zweitlinientherapie für Patienten ohne molekulare Selektionskriterien gelten.</p> <p>Eine biologische / molekulargenetische Differenzierung der Therapie des metastasierten, biliären Karzinoms fand bisher nicht regelhaft statt. Dieses Vorgehen ändert sich derzeit. Ca. 15% der intrahepatischen, biliären Karzinome weisen Alterationen der Gene für den Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor (FGFR) auf [4], die zur Aktivierung verschiedener tumorimmanenter Signalwege wie MAPK, PIK3/AKT/MTOR und JAK/STAT führen. Genetische Alterationen und umfassen aktivierende Mutationen, Translokationen und Genamplifikationen.</p> <p>Pemigatinib ist ein ATP-kompetitiver Proteinkinase-Inhibitor. Er blockiert selektiv die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) - Isoformen 1, 2 und 3. Die Wirksamkeit von FGFR-Inhibitoren zeigte sich bisher vor allem bei FGFR-2 Translokationen.</p> <p>Weitere gezielte Therapieoptionen bei biliären Karzinomen sind der Einsatz von Ivosidenib bei Mutationen von IDH1 [5] oder von Dabrafenib + Trametinib bei Nachweis einer BRAF V600E Mutation [6].</p> <p>Daten zur Zweitlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen biliären Karzinomen</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)		
Lamarca, 2021 [3]	Zweitlinie, alle	Beobachtung	FOLFOX	162	n.e. ⁵ vs ⁷	n.e. vs 4,0	5,3 vs 6,2 0,69 ⁸ p = 0,031		
Abou-Alfa, 2020 [5]	ab Zweitlinie, FGFR2- Alterationen	-	Pemigatinib	107	35,5	6,9	17,5		
Abou-Alfa, 2020 [7]	ab Zweitlinie, IDH1- Mutationen	Placebo	Ivosidenib	185	0 vs 2	2,7 vs 6,9 n. s. ⁹	9,7 vs 10,8 0,69 p = 0,060		

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ n. e. – nicht erfasst; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Pemigatinib von der FDA im Mai 2020 und von der EMA im März 2021 zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pemigatinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Pemigatinib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Angemessen ist ein Vergleich gegenüber FOLFOX bei Patient*innen, die für eine intensive Therapie geeignet sind. Sinnvoll ist auch ein Vergleich gegenüber Best Supportive Care.</p> <p>Allerdings besteht keine Möglichkeit des Vergleichs in der molekular determinierten Subgruppe von Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist FIGHT202, eine offene, einarmige Studie inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom mit verschiedenen FGFR2-Veränderungen, die nach mindestens einer vorherigen Linie systemischer Therapie fortgeschritten waren.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Letzter Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 7. April 2020.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit metastasiertem, biliärem Karzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement lag beim letzten Datenschnitt bei 17,5 Monaten. Nach 12 Monaten lebten 67% der Patient*innen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median lag bei 6,9 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von FIGHT-202. Die objektive Ansprechrate lag bei 35,5%.	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie FIGHT-202 wird mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Wegen fehlender Angaben zu Rücklaufquoten und deskriptiven Analysen zum Datenschnitt am 7. April 2020 werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22. März 2019</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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%).</p> <p>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.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Morbidität ist nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in FIGHT-202 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 erhoben. Dabei zeigten sich keine klinisch relevanten Veränderungen in den einzelnen Skalen des EORTC-QLQ-C10. Im EORTC-QLQ-BIL21 wurden Verbesserungen in den Skalen für Angst, Schmerz und Gewichtsverlust dokumentiert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC-QLQ-C30</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie FIGHT-202 mittels der Funktionskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Datenschnitt am 22. März 2019 ausreichend hoch (> 70%).</p> <p>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.</p> <p><i>EORTC-QLQ-BIL21</i></p> <p>Die krankheitsspezifische Lebensqualität wird in der Studie FIGHT-202 mittels EORTC QLQ-BIL21 nur in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea erhoben.</p> <p>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;</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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%).</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt ist eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Lebensqualität wegen fehlender vergleichender Daten vorliegen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Pemigatinib bei 64% der Patient*innen auf []. Häufigste Nebenwirkungen in diesem Schweregrad waren Hypophosphatämie (12%), Arthralgie (6%), Stomatitis (5%), Hyponatriämie (5%), abdominelle Schmerzen (5%) und Fatigue (5%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 6,5%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei allen für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Es wurden schwerwiegende UE berichtet. Zu den häufigsten SUE zählen SUE der Systemorganklassen „Infektionen und</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>parasitäre Erkrankungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Schwere UE traten bei 66,7% der Studienteilnehmenden auf. Am häufigsten wurden schwere UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ berichtet.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Die Therapie mit Pemigatinib wurde von 7 der 108 Patientinnen und Patienten (6,5 %) aufgrund von UE abgebrochen.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend ist aufgrund der fehlenden Kontrollpopulation keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist ausführlich und deskriptiv. Er enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pemigatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pemigatinib 3</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Pemigatinib ist das erste neu zugelassene Arzneimittel für biliäre Karzinome. Es zeigt bei vorbehandelten Patient*innen mit FGFR2-Fusionen bzw. -Rearrangement ein gutes und nachhaltiges Ansprechen. Die mediane Überlebenszeit liegt weit oberhalb von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung / Fazit</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnissen der Chemotherapie in einer molekular nicht-selektierten Patientenkohorte. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Klinische Studien</u></p> <p>Nach dem Start von FIGHT-202 hat sich der therapeutische Standard durch die Publikation der Daten der Studie ABC-06 verändert. Ein Vergleich der Studienergebnisse von FIGHT-202 und ABC-06 ist nicht möglich. Insbesondere erfolgte keine molekulare Selektion der Patienten, während sich die Zulassung von Pemigatinib nur auf Patienten mit Vorhandensein einer FGFR2-Fusion bzw -Rearrangement bezieht. Bislang liegen nur wenige Daten zu dem natürlichen Verlauf – oder dem Verlauf unter einer Chemotherapie - von Patienten mit diesen FGFR2-Veränderungen vor.</p> <p>Die randomisierte Studie FIGHT-302 zum Vergleich von Pemigatinib versus Cisplatin/Gemcitabin in der Erstlinientherapie ist auch an deutschen Studienzentren aktiviert. Eine Studie dieser Qualität wäre auch für Pemigatinib in der Zweitlinientherapie wünschenswert.</p> <p><u>Positionierung im Therapie-Algorithmus</u></p> <p>Während der Laufzeit von FIGHT-202 wurden die Daten der ABC-06-Studie publiziert, die einen Vorteil von FOLFOX bei Patient*innen nach Vorbehandlung mit Cisplatin/Gemcitabin zeigte. Dennoch sind auch die Ansprechraten niedrig und die Gesamtüberlebenszeit kurz. Dazu ist zu bedenken, dass in Deutschland die</p>	<p>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 unkontrollierte Studie FIGHT-Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte indirekte Vergleich zum Gesamtüberleben gegenüber Daten der Publikation Jain et al., 2018 wird nicht</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinientherapie mit Cisplatin/Gemcitabin bei der Mehrzahl der Patient*innen bis zum Progress fortgeführt wird. Das weicht von den Einschlusskriterien der ABC-06-Studie ab.</p> <p>Wir empfehlen deshalb den Einsatz von Pemigatinib in der Zweitlinientherapie und auch die frühzeitige Testung auf FGFR2-Genfusionen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Pemigatinib hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade sind Störungen des Phosphat-Stoffwechsels. Subjektiv belastend sind die hohen Raten von Diarrhoe, Nageltoxizität, Fatigue, Übelkeit, Geschmacksstörungen und Hand-Fuß-Syndrom. Eine ungewöhnliche Nebenwirkung ist die seröse Netzhautablösung.</p> <p>Pemigatinib ist die Therapie der Wahl bei Patient*innen mit biliärem Karzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion nach Versagen mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.</p>	<p>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.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Literaturverzeichnis

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juni 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0530LI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html>
3. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS 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* 22:609-701, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
4. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018: 1-12, 2018. DOI:
5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:796-807, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)
6. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 21:1234-1243, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1
7. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al.: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:671-684, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>

5.5 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V

Datum	03. August 2021
Stellungnahme zu	Pemigatinib / Pemazyre®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Pemigatinib (Pemazyre®) wird als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen angewendet mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.</p> <p>Karzinome der Gallengänge sind eine seltene, zumeist spät diagnostizierte Erkrankung. Bei einem inoperablen Tumor bzw. einer fortgeschrittenen Erkrankung ist derzeit keine kurative Therapie gegeben. So wird zunächst eine palliative Chemotherapie in der Erstlinie eingesetzt. Sofern diese scheitert, stehen bislang keine zugelassenen Behandlungsalternativen zur Verfügung.</p> <p>Mit Pemigatinib besteht für Patienten im o. g. Indikationsgebiet nun erstmals eine für die Zweitlinie zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Therapieansprechen als patientenrelevant akzeptieren</u></p> <p>Es ist zu begrüßen, dass die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30) gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-BIL21) und unerwünschte Ereignisse für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt worden sind. Als nicht</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pemigatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevant berücksichtigt wurden u. a. die Objektive Ansprechrate (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Dauer des Ansprechens (DoR).</p> <p>Endpunkte zum Ansprechen auf die Therapie sollten aber als patientenrelevant eingestuft werden. Für den Wirkstoff ist vorgesehen, dass eine Behandlung fortgesetzt wird, solange keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression oder keine inakzeptablen Vergiftungserscheinungen auftreten. Die Bestimmung des Ansprechens bspw. mittels ORR ist daher mit der Entscheidung über Fortführung oder Abbruch der Therapie verknüpft. ORR sollte als patientenrelevant berücksichtigt werden, da über die Erfassung des Tumorwachstums mit unmittelbarer Auswirkung auf den Patienten der Beginn einer Folgetherapie bzw. der Abbruch der Therapie mit Pemigatinib gesteuert wird.</p>	<p>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 unkontrollierte Studie FIGHT-Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>
<p><u>Indirekten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens heranziehen</u></p> <p>In der Dossierbewertung werden die vorgelegten Daten aus der einarmigen Zulassungsstudie FIGHT-202 insb. aufgrund des Fehlens einer Kontrollpopulation als nicht ausreichend zur Ableitung eines Zusatznutzens eingeschätzt.</p> <p>Leider werden auch die Ergebnisse des zusätzlich vorgelegten indirekten Vergleichs gegenüber der Kontrollpopulation aus der Studie von Jain et al. 2018 nicht berücksichtigt.</p> <p>Da der indirekte Vergleich wichtige Erkenntnisse liefert und eine bessere Bewertung der Wirksamkeit im Hinblick auf das Gesamtüberleben ermöglicht, sollte seitens des G-BA im Hinblick auf den Vortrag des pU noch einmal geprüft werden, ob statt des kompletten Ausschlusses der vorgelegten Evidenz nicht auch eine Bewertung unter Berücksichtigung von Ergebnisunsicherheiten in Frage kommt. Dies wäre insbesondere deswegen wünschenswert, da der pU mit den in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien die bestverfügbare Evidenz vorgelegt hat.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Indirekter Vergleich zur Population der Publikation Jain et al., 2018</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen indirekten Vergleich zum Gesamtüberleben Daten zur Population der Publikation Jain et al., 2018 vor.</p> <p>Dieser indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung von Pemigatinib aufgrund von folgender Unsicherheiten nicht herangezogen:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Krankheitsschwere. 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der externen Kontrollgruppe (n = 50) liegen in der Publikation ebenfalls nicht vor.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein naiver (ohne Brückenkomparator) 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 Ausmaß des Zusatznutzens von Pemigatinib zu.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05. August 2021
Stellungnahme zu	Pemigatinib (Pemazyre)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juli 2021 eine Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu Pemigatinib (Pemazyre) von Incyte Biosciences Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Pemigatinib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.</p> <p>Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer unkontrollierten Phase-II-Studie. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. die Ansprechrate, Dauer des Ansprechens sowie das progressionsfreie Überleben. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, liegen aus der unkontrollierte Studie FIGHT-Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie FIGHT-202 nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p>Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Pemigatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

Videokonferenz am 24. August 2021

von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH:**

Herr Dr. Langmuir

Frau Dr. Lammert

Herr Dr. Hilf

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SERVIER Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Klein

Frau Dr. Wodte

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kruger

Frau Dr. Steck

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische
Onkologie e.V. (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.
(BPI):**

Herr Anton

Angemeldete Teilnehmende des **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses. Wir haben heute zu Beginn der Sitzung eine Anhörung. Es geht konkret um Pemigatinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit FGFR2-Fusion. Wir haben als Basis des heutigen Anhörungsverfahrens die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 15. Juli dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Incyte Biosciences Germany GmbH, MSD Sharp & Dohme und SERVIER, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie sowie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Bundesverband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bevor wir in die Anhörung eintreten, muss ich zunächst, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Dr. Langmuir, Frau Dr. Lammert und Herr Dr. Hilf anwesend sein, für SERVIER Frau Dr. Klein und Frau Dr. Wodte, für MSD Frau Dr. Steck, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Bitzer, für die DGHO und die AIO Herr Professor Dr. Arnold, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und für den vfa Herr Dr. Rasch. Das müssten alle gemeldeten Teilnehmer sein. Wir haben auch noch Dolmetscher dabei; das ist klar. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte bezogen auf den Wirkstoff Pemigatinib und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin darzustellen. Wir haben es mit einer bedingten Zulassung mit Orphanstatus zu tun. Vor diesem Hintergrund freuen wir uns auf Ihre Ausführungen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Hilf, bitte schön.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchten wir uns für die Einladung zur mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Pemigatinib bedanken. Wir beantworten gern Ihre Fragen.

Von Incyte sind heute Herr Dr. Peter Langmuir, Group Vice President Oncology, der für die klinischen Studien von Pemigatinib zuständig ist, und Frau Dr. Angela Lammert von der Firma Value & Dossier, die das Nutzendossier zu Pemigatinib geschrieben hat, anwesend. Mein Name ist Christoph Hilf, ich bin bei Incyte für Marktzugang und Erstattung verantwortlich.

Das Cholangiokarzinom oder auch Gallengangskarzinom ist die Erkrankung, über die wir heute sprechen. Das Cholangiokarzinom ist nicht nur wegen seiner Seltenheit eine besondere Erkrankung, sondern auch, weil es meist erst in einem späten Stadium diagnostiziert wird. Für Patienten, deren Tumor inoperabel ist oder bei denen bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vorliegt, gibt es derzeit keine kurative Therapie. Als Behandlungsstandard wird eine palliative Chemotherapie in der Erstlinie eingesetzt. Die palliative Erstlinientherapie besteht nach aktuellen Leitlinien aus einer systemischen Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin für Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Scheitert die Erstlinientherapie, so gab es bislang für Patienten mit Cholangiokarzinom keine zugelassenen Behandlungsalternativen. Dementsprechend ist die Prognose dieses Karzinoms ungünstig, was anhand der Fünfjahres-Überlebensraten zwischen 12 Prozent bei Frauen und 18 Prozent bei Männern deutlich wird.

Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit und Sicherheit der bisher eingesetzten systemischen Therapien besteht folglich weiterhin ein großer ungedeckter Bedarf zur Behandlung des Cholangiokarzinoms in der Zweitlinie. Mit der Zulassung von Pemigatinib

besteht nun für Patienten mit Cholangiokarzinom und der genomischen Aberration einer FGFR2-Fusion oder Umlagerung im fortgeschrittenen oder metastasierten inoperablen Stadium eine in der Zweitlinie zugelassene Behandlungsoption. Diese fand bereits Eingang in die entsprechende S3-Leitlinie.

Zur Erreichung der arzneimittelrechtlichen Zulassung und zum Nachweis des Nutzens von Pemigatinib wurde die FIGHT-202-Studie durchgeführt, in welcher neben dem Endpunkt Gesamtüberleben unter anderem auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die krankheitsspezifische Lebensqualität untersucht wurde. Die EMA hat den Nutzen von Pemigatinib im Vergleich zu den verfügbaren, nicht zugelassenen systemischen Therapien als klinisch relevant beschrieben und die Einschätzung abgeleitet, dass ein bisher ungedeckter medizinischer Bedarf mit dieser neuen Therapieoption gedeckt werden kann. Um das Ausmaß des Zusatznutzens für Pemigatinib zu bestimmen, wurde auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche ein indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben zwischen Pemigatinib und Best Supportive Care durchgeführt. Es ergab sich ein deutlicher Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Pemigatinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Die Patienten unter der Zweitlinientherapie mit Pemigatinib erreichten ein um 13,1 Monate längeres medianes Gesamtüberleben als mit Best Supportive Care. Die Risikoreduktion zu versterben, betrug 43 Prozent. Darin sehen wir einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pemigatinib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hilf, für diese Einführung. Sie haben gerade die EMA angesprochen. Die EMA hat in ihren Zulassungsdokumenten auch ausgeführt, dass Pemigatinib ein nicht zu vernachlässigendes Sicherheitsprofil aufweist. Sie sieht jedoch die Monotherapie zu diesem Zeitpunkt bezüglich der Sicherheit als zufriedenstellend charakterisiert, hat aber noch Nacherhebungen gefordert. An der Stelle setzen auch die klinischen Stellungnehmer an. Sowohl die DGHO als auch die AIO und andere haben in ihren Stellungnahmen auf relevante Nebenwirkungen von Pemigatinib hingewiesen, auch im Bewertungsbericht der EMA – ich habe es gerade gesagt – wird dieses Sicherheitsprofil kritisch diskutiert. Deshalb meine erste Frage vielleicht an Herrn Professor Bitzer und Herrn Professor Arnold: Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht dieses Sicherheitsprofil hinsichtlich der Therapiewahl derzeit in der Versorgung? Wir haben gerade von Herrn Dr. Hilf gehört, dass es im konkreten Anwendungsfall nicht sehr wirksame Therapieoptionen gibt. Es wäre von einigem Interesse, wenn Sie uns dazu etwas sagen können. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Bitzer oder Herr Professor Arnold? – Herr Professor Bitzer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wir haben in der Situation, wie es gerade beschrieben wurde, wenig Therapiealternativen. Wenn wir Patienten mit einer FGFR2-Fusion haben, dann ist Pemigatinib tatsächlich eine sehr gute Therapieoption. Man sieht auch anhand der Daten, dass bei einem größeren Anteil der Patienten ein sehr gutes Ansprechen stattfindet. Allerdings sehen wir – das war auch in unserer Stellungnahme gemeinsam mit der DGHO, das wird Professor Arnold wahrscheinlich gleich schildern –, dass ein neues Nebenwirkungsprofil aufgetreten ist, das von den Klinikern beachtet werden muss. Am Wichtigsten ist vielleicht die Veränderung im Phosphatstoffwechsel und die Veränderung im Bereich der Augen. Deshalb muss auf diese Nebenwirkungen hingewiesen werden. Es ist aber nicht so, dass es die Anwendung, wie wir es bisher kennengelernt haben, in der Klinik dramatisch einschränkt. Wenn man mit diesen Nebenwirkungen bewusst umgeht, auch Dosisreduktion macht oder Begleitmaßnahmen trifft, ist damit gut umzugehen. Wir haben mit diesem Medikament sehr gute Erfahrungen gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. Ergänzungen, Herr Professor Arnold?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO/AIO): Im Prinzip nicht wirklich. Vielen Dank für die Möglichkeit, Stellung nehmen zu können. Auf die Hypophosphatämie als quantitativ häufigste schwere

Nebenwirkungen ist Herr Bitzer eingegangen. Das ist eine Nebenwirkung, die mit einer Laborkontrolle über ein Labormanagement in den Griff zu bekommen ist. Relevant für den Patienten sind sicher die muco-stomatitischen Nebenwirkungen, wie auch die Fatigue oder Arthralgie. Das sind symptomatische Nebenwirkungen, die im Grad von schweren Nebenwirkungen im Bereich von 5 Prozent liegen. Das sind Nebenwirkungen, auf die wir die Patienten hinweisen müssen und die wir auch im Verhältnis zu der sonstigen Therapiealternative sehen müssen, die hier eine Kombinationschemotherapie wäre und die darüber nicht hinausgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Jetzt hat sich als Fragesteller Herr Blindzellner vom GKV-Spitzenverband gemeldet. Bitte schön, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich würde da gleich weitermachen, wo Herr Professor Hecken aufgehört hat. Es gab in der Opinion des CHMP divergente Voten, unter anderem von Martina Weise, der BfArM-Abgeordneten. Ich zitiere kurz; dort hieß es: „Aufgrund bedeutender Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit von Pemigatinib, verbunden mit der beträchtlichen Toxizität von Pemigatinib, können wir somit nicht auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis schließen. Zudem ist das geplante Berichtsdatum der spezifischen Verpflichtung bis Dezember 2026 oder sogar später inakzeptabel.“

Meine Frage geht diesbezüglich an den pharmazeutischen Unternehmer. Werden diese divergenten Voten des CHMP seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum Anlass genommen, noch eine vergleichende Studie für das vorbehandelte Cholangiokarzinome durchzuführen, insbesondere im Vergleich zu FOLFOX, und ob Maßnahmen ergriffen werden sollen, diese spezifische Verpflichtung der Zulassung, die Erstlinienstudie früher abzuschließen als bisher geplant. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Frage. Wer möchte für den pU antworten? – Herr Dr. Hilf, ich sehe, Sie sprechen, aber man hört Sie nicht.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): Entschuldigung, ich war auf stumm geschaltet. – Ich würde das mit Ihrer Erlaubnis an meinen Kollegen, Herrn Peter Langmuir, weitergeben, der kann das mit Sicherheit am besten beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar; dann machen wir das.

Herr Dr. Langmuir (Incyte Biosciences Germany): Vielen Dank. – Ich werde den zweiten Teil der Frage beantworten. Haben wir Vergleichsstudien für vorbehandelte Patienten vorgesehen? Die Antwort ist Nein. – Die Ergebnisse der 202-Studie zeigen überzeugend den zusätzlichen Nutzen beim Cholangiokarzinom in einem Setting, in dem die Ansprechrate auf Standardtherapie unter 10 Prozent liegt. FOLFOX in der jüngsten randomisierten Studie hat auch nur eine Ansprechrate von 5 Prozent gezeigt. Wir glauben nicht, dass es notwendig oder machbar ist, einen vergleichenden klinischen Test bei Patienten mit FGFR-Rearrangement mit Pemigatinib durchführen zu können.

Wir haben dort Ansprechraten von rund 36 Prozent. Eine Vergleichsstudie wurde im Frontline-Setting durchgeführt. Wir haben gegenwärtig eine globale Studie am Laufen. Diese wird gegenwärtig evaluiert. Ich denke, sie wird nachweisen, dass Pemigatinib im Frontline-Setting einen Nutzen hat. Deshalb glaube ich, dass Pemigatinib in einem vorbehandelten Setting einen klaren nachweisbaren Nutzen hat. Die Ansprechraten sind signifikant höher als bei anderen Therapien mit diesem Setting. Obwohl progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in einem Einzelarmversuch schwer zu vergleichen sind, so sind diese substanziell besser als bei konventionellen Therapien. Auch für andere Therapien bei den gleichen Patienten in dieser Studie haben wir einen größeren Nutzen festgestellt. Ich hoffe, ich habe damit Ihre Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Langmuir und auch an die Übersetzerin. – Herr Blindzellner, Frage beantwortet?

Herr Blindzellner: Keine Rückfragen mehr, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, keine Studie geplant. – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an die klinischen Sachverständigen. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass in der zweiten Therapielinie der Vergleich gegenüber FOLFOX oder BSC angemessen sein könnte, je nachdem, ob die Patienten noch für eine intensive Therapie geeignet sind. Wir haben gerade von Herrn Professor Arnold gehört, der die Kombinationschemotherapie erwähnte. Können Sie noch einmal genauer ausführen, wie das bei dieser Subgruppe der Patienten ist? Wie bewerten Sie die Therapiealternativen bei Patienten mit der Fusion oder dem Rearrangement dieses Gens?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pitura. Wer möchte von Ihnen beiden? Herr Bitzer oder Herr Arnold? – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO/AIO): Ich starte einmal. – Frau Pitura, vielen Dank für die Frage. Das ist in der Tat die, die uns auch von der wissenschaftlichen Seite her beschäftigt. Die Vergleichstherapie, die wir indirekt alle im Hinterkopf haben und heranziehen, ist die Kombinationschemotherapie nach dem FOLFOX-Schema. Das ist eine Therapie, die nicht ohne Toxizität ist und von der wir in der nicht selektierten Kohorte wissen, dass sie nur marginal wirksam ist, aber dass sie immerhin wirksamer ist als keine weitere Therapie. Wir haben einen deutlichen Wirksamkeitsunterschied, vielleicht am deutlichsten ausgedrückt im Vergleich der Ansprechraten, die für die All-Comers mit FOLFOX bei etwa 5 Prozent liegt, in der Studie hier für die Patienten mit FGFR-Umlagerung oder Rearrangement bei 36,0 Prozent. Das heißt, wir gehen davon aus, dass wir eine erheblich höhere Anzahl von Patienten – jetzt kommt vielleicht der relevante Unterschied – in einer Krankheit klinisch stabilisieren können, die vorher progredient ist und deren Progredienz im Regelfall mit einer Symptomverschlechterung einhergeht. Das ist eine Krankheit, die symptomatisch ist oder Symptome produziert, wenn sie nicht kontrolliert ist. Wir haben hier eine deutlich höhere Anzahl von Patienten, die diese Wahrscheinlichkeit hat, erkrankungsbedingte Symptome zu entwickeln.

Ihre Frage geht natürlich in die Richtung: Wie würde der Vergleich in dieser molekular determinierten Gruppe aussehen? Wir vergleichen All-Comers mit Chemotherapie versus der speziellen Therapie bei der Subgruppe der Patienten. In der Tat ist es wissenschaftlich so, dass wir über diese Subgruppe relativ wenig wissen. Wir wissen nicht, wie sie speziell von der Chemotherapie profitiert hätte und wie es in Bezug auf die Symptombildung bei dieser Patientengruppe aussieht, haben aber bislang keinen Anhalt dafür, dass sich die Patientengruppe zumindest im klinischen Verlauf von den All-Comers mit der Erkrankung unterscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Herr Bitzer, Ergänzung, oder ist das abzuhaken?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich kann nur kurz ergänzen: Im Augenblick haben wir von der Leitlinie her vorgesehen, dass als etablierte Zweitlinientherapie die FOLFOX-Therapie entsprechend der Phase-III-Studie empfohlen wird, die vor Kurzem publiziert worden ist. Wir sind gerade am Überarbeiten der Leitlinie und sehen, dass wir für diese Patientengruppe im Augenblick keine andere Therapiealternative empfehlen können. Das heißt, wir haben hier für eine Subgruppe von Patienten eine vielversprechende Therapieoption, die wir in Ergänzung zu dem, was Herr Professor Arnold gesagt hat, sonst nicht hätten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bitzer. – Jetzt hat Frau Müller eine Nachfrage dazu. Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann würde ich Frau Pitura fragen, ob ihre Frage damit beantwortet ist, dann wäre Herr Blindzellner dran. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Herzlichen Dank an die Stellungnehmer bzw. Fachgesellschaften, dass Sie zu der Subgruppe ausgeführt haben. Für uns ist das insofern ein wenig unklar geblieben, als Sie in der Stellungnahme geschrieben haben, dass diese Subgruppe mit FGFR2-Fusion bzw. Rearrangement sich doch von der Gesamtgruppe unterscheidet. Nun habe ich eben gehört, dass es klinisch nicht klar wäre, ob sich die Gruppe von der Gesamtgruppe unterscheidet und dass Sie jetzt doch insgesamt hier nach der Lamarca-Studie, die erst 2021 veröffentlicht wurde, und FOLFOX gegen Beobachtung verglichen haben, in der Zweitlinie mit einem moderaten, aber signifikanten OS-Vorteil für FOLFOX, dass Sie dann doch, wenn ich das richtig verstanden habe, im Prinzip für diese Patienten, für diese Subgruppe, auch FOLFOX als Standard sehen würden. Könnten Sie noch einmal bestätigen, ob ich das richtig verstanden habe? Natürlich nur, wenn sie für eine intensive Therapie geeignet sind. So hatten Sie es auch in der Stellungnahme geschrieben. BSC ist die andere Option, die in der Secondline diskutiert wird. Könnten Sie das vielleicht noch einmal ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Wer möchte? – Bitte schön, Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO/AIO): Ich glaube, ich habe die Unklarheit hier aufgeworfen. Um es klar zu sagen: Wir könnten nur so vorgehen, da in der Studie von Angela Lamarca und Mitarbeitern keine molekulare Selektion der Patienten vorgenommen worden ist. Das heißt, in der Studie sind sowohl Patienten mit FGFR2-Fusion und Umlagerung wie auch ohne die molekularen Veränderungen drin. Insofern müssten wir das als die All-Comer-Vergleichsgruppe nehmen, wenn wir zu einem indirekten Vergleich kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Arnold. – ich habe gesehen, Herr Bitzer, Sie hatten sich am Anfang auch bewegt. Deshalb hatte ich Sie als Erstes aufgerufen. Herr Bitzer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Vielen Dank. – Ich wollte auch kurz unterstreichen: Wenn wir in der klinischen Situation stehen, dass ein Patient die Erstlinientherapie durchlaufen hat und dann von der Zweitlinientherapie einen ausreichend guten Allgemeinzustand hat, wenn wir als Kliniker wissen, dass eine FGFR2-Fusion zu dem Zeitpunkt vorliegt, dann ist unsere Entscheidung im Augenblick eindeutig, dass wir den Patienten dann mit einer FGFR2-inhibitorischen Substanz, also mit Pemigatinib, behandeln und in der Situation nicht FOLFOX als Standard ansehen würden. Da ist die Datenlage für uns doch so, dass es für uns eine eindeutige Empfehlung im Alltag gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bitzer. – Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ich habe mich natürlich auf den Standard vor Pemigatinib bezogen. Das war die Frage, die Frau Pitura auch gestellt hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Frau Pitura, ist Ihre Frage damit auch beantwortet, oder haben sie noch eine Nachfrage?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich noch einmal Herrn Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich hätte in diesem Kontext auch eine Nachfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Sie hatten gesagt, der klinische Phänotyp bei den FGFR2-alterierten Patienten unterscheidet sich nicht von den All-Comern. Allerdings unterscheidet sich meines Wissens die Prognose der FGFR2-Patienten deutlich. Die Publikation von Jain et al. 2008 im JCO, die auch der pharmazeutische Unternehmer als größte Kohortenstudie dieses Kollektivs herangezogen hat, hat gezeigt, dass genetische Aberration im FGFR-Gen mit einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben assoziiert war, nämlich 37 gegenüber 20 Monaten. Könnten Sie das noch einmal bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO/AIO): Das würde ich gerne tun. – Deshalb ist, wie Sie unserer Stellungnahme und meiner Kommentierung entnehmen, für uns der evidenteste Vorteil, vielleicht nicht im indirekten Vergleich die Überlebenszeiten zu sehen, weil da tatsächlich dieser Effekt zutage treten könnte. Ich bin auf das Ansprechen bzw. auf die Rate der Krankheitsstabilisierung eingegangen, die mit einer Symptombildung vergesellschaftet ist. Ich glaube, da ist der deutliche Unterschied zu sehen, und da haben wir in der Tat keinen Grund zur Annahme, dass Patienten mit einer entsprechenden molekularen Aberration eine genauso hohe Rate an Krankheitsstabilisierung haben werden, wenn wir sie mit einer nicht diese Veränderung adressierenden Therapie behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Dito, Herr Bitzer, oder Ergänzung? – Herr Bitzer nickt, dito. – Herr Blindzellner, Frage beantwortet? – Danke. – Dann habe ich Herrn Kulig, Fachberatung Medizin. Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig: Guten Tag in die Runde, auch von meiner Seite. – Wir haben noch drei Fragen bezüglich der Nutzenbewertung selbst. Es geht um die Datenschnitte und zwei Fragen zu den Endpunkten. Es liegen vier Datenschnitte vor, die Sie eingereicht haben. Keiner dieser Datenschnitte war in den Studienunterlagen präspezifiziert. Für die Zulassung bei der EMA wurden Datenschnitte von März 2019 und April 2020 berücksichtigt; jetzt aber vor dem Hintergrund dieser nicht erfolgten Präspezifizierung, auch dass die Vollständigkeit der eingereichten Informationen für die vier Datenschnitte unterschiedlich ist. Hier liegen zwei Datenschnitte vor, die für die Zulassung relevant waren. Unsere Frage: Welche Gründe lagen vor, die Datenschnitte so zu wählen bzw. was haben die Datenschnitte getriggert? Warum erfolgten diese Datenschnitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. Erste Frage, wer möchte antworten? – Herr Dr. Hilf.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): Ich würde das wieder gerne an meinen Kollegen, Herrn Dr. Peter Langmuir, weitergeben, weil er der unumstrittene Fachmann ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann schalten wir hinüber in die Vereinigten Staaten, vermute ich.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): So ist es.

Herr Dr. Langmuir (Incyte Biosciences Germany): Danke. – Darf ich kurz erklären, welche Datenschnitte vorgeplant waren und welche ad hoc verliefen und welche Maßnahmen wir getroffen haben? – Das Protokoll ist mit 60 Patienten in Kohorte A und 25 Patienten in Terminal RECIST design. Wir hatten hier 25. Diese Analyse führte uns zur Fortführung der Studie und Änderung. Später hatten wir eine ad hoc ungeplante Analyse zur Unterstützung der Diskussion mit der FDA-Organisation um den Studienaufbau herum. Nachher wurde das Protokoll geändert auf 100 Patienten und auch eine Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung, um die Registrierung zu unterstützen. Wir hatten dann eine endgültige Analyse von 60 auf 100 Patienten. Diese finale Analyse 2019 wurde herangezogen, um die Submission, also die Einrechnung bei der FDA zu unterstützen. Von der EMA hatten wir eine Anfrage im April 2020. Wie ich gesagt habe, wurde das Follow-up von der EMA angefragt. Das wurde eingereicht. Es gab einige vorgeplanten Analysen. Die Finalanalyse hat sich auf 100 Patienten geändert.

Aber es ist dabei wichtig, zu wissen, dass sich die infrage kommenden Kriterien nicht geändert haben. Das Ergebnis der Patienten, die später aufgenommen wurden, war durch irgendwelche Kenntnisse von späteren oder früheren Patienten nicht beeinflusst worden. Wir haben das tatsächlich noch einmal überprüft, und die Responserate hatten wir bei unterschiedlichen Studienorten überprüft, um sicherzugehen, dass, wenn wir im Wesentlichen durchweg die gleichen Patienten behandelten. Die Ansprechraten der ersten

25 Patienten, das war also diese ... (akustisch unverständlich), da war die Responserate 36 Prozent. Schauen Sie sich die Responserate für die ersten 60 Patienten an, da haben wir die Studie unterbrochen, so wie sie ursprünglich geplant war. Das waren 35 Prozent.

Dann schließlich, gegen Ende der Studie, war die Responserate 37 Prozent. Die 47 Patienten, die nach den Änderungen zur Ausweitung der Studie noch aufgenommen waren, war dann 36 Prozent Responserate. Wir hatten also die gleiche Responserate, egal, wo man sich die Studie zu welchem Zeitpunkt anschaut. Das ist eine weitere Unterstützung hier, dass die Änderung der Studiengröße, was diese (akustisch unverständlich), dass wir das so handhaben, wie wir das in der Studie gehandhabt haben. – Ich hoffe, das beantwortet einigermaßen Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Danke schön. Das war jetzt für mich zumindest aufgrund der Akustik und der Simultanübersetzung etwas schwierig zu verstehen; auch viele Infos. Ich schaue einmal zu meiner Kollegin. Deshalb wären mein Vorschlag und meine Bitte: Könnten Sie das kurz schriftlich zusammengefasst an uns übersenden, da ich das jetzt leider nicht alles mitbekommen habe? Aber sonst haben Sie die Informationen recht umfassend gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweite Frage, Herr Kulig?

Herr Kulig: Genau. – Dann zur zweiten Frage der Endpunkte: Es geht um die PRO-Endpunkte, also Patient Reported Outcomes. Ich fand es interessant, dass Herr Arnold betont hat, dass es eine symptomatische Erkrankung ist und es hier anscheinend auch wichtig wäre, die Symptomatik positiv zu beeinflussen. Leider haben wir hier allerdings keinen Vergleich und können schwer einschätzen, ob das wirklich zu einer Verringerung oder Verbesserung führt. Die eigentliche Frage ist: Zum ersten Datenschnitt im April 2019 konnten noch nicht alle Patienten alle Therapiezyklen, insbesondere Therapiezyklus 9 erreichen. Das heißt, zum späteren, dem jüngsten Datenschnitt von April 2020, der uns hier in der Nutzenbewertung am wichtigsten erscheint, könnte es sein, dass bei einem höheren Anteil der Patienten und Patientinnen Informationen zu den PRO-Instrumenten zu einem höheren Anteil vorliegen. Zu diesem letzten Datenschnitt haben Sie leider weder Angaben zum Rücklauf noch zu deskriptiven Ergebnissen vorgelegt. Jetzt auch hier die Frage: Was ist der Grund, dass keine Analysen durchgeführt oder nicht vorgelegt wurden? Und dann: Wie sind die entsprechenden Rücklaufquoten zu diesem jüngsten Datenschnitt April 2020?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Ich nehme an, das geht auch wieder an Herrn Langmuir.

Herr Kulig: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Langmuir (Incyte Biosciences Germany): Was die zwei Daten aus dem Jahr 2019 angeht, so wurde eine Studie durchgeführt, um die FDA-Anträge oder -Unterbreitung zu unterstützen. Es gab keine neuen Analysen im Jahre 2020. Die Analyse, die 2020 durchgeführt wurde, wurde durchgeführt, um aktuelle Daten vorzulegen im Hinblick auf längere Nachbeobachtung der Patienten zur Unterstützung der Unterlagen, die bei der EMA eingereicht wurden. Aber es gab keine neuen Endpunkte, die wir uns angeschaut haben. 2020 haben wir uns nur aktuelle Daten betreffend Ansprechrate, Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie aktuelle Daten zur Sicherheit angeschaut. Es gab keine neuen Endpunkte, die 2020 analysiert wurden. Alle Endpunkte wurden 2019 beobachtet. Wir haben 2020 nur die Nachbeobachtung verlängert. Die Ergebnisse, die Schlussfolgerungen blieben dieselben, basierend auf diesen Daten. – Ich hoffe, ich habe damit Ihre Frage beantwortet.

Herr Kulig: Ja, danke schön, zum Teil. Vielleicht ist es auch der Übersetzung geschuldet. Ich hatte nicht nach neuen Endpunkten gefragt, weil Sie neue Endpunkte gesagt haben, sondern

nach den PROs, die auch in der Studie zuvor erhoben wurden, auch zu den vorigen Datenschnitten, warum zu diesen PROs, also keinen neuen Endpunkten, zum jüngsten Datenschnitt aber keine Daten vorgelegt oder analysiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Vielleicht noch mal Ergänzung Herr Langmuir. – Kommt noch etwas? Oder? – Ich höre niemanden. – Ist die Nachfrage angekommen? Ich frage einmal Herrn Dr. Hilf.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): Sie soll angekommen sein, aber ich fürchte, die Übersetzerin ist auf Mute. – Frau Neversil?

Frau Neversil (Dolmetscherin): Ich dolmetsche jetzt gerade ins Englische für Herrn Dr. Langmuir. – Gab es noch eine Frage an ihn, oder soll ich etwas wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Meine Frage war zu den PRO-Instrumenten, also EORTC. Das waren keine neuen Endpunkte, die wurden bis zum Datenschnitt 2019 erhoben. Jetzt war die Frage, warum zum Datenschnitt 2020 diese Endpunkte nicht vorlagen, nicht ausgewertet wurden, warum wir keine Angaben dazu haben, gerade, weil wir gehört haben, dass die Symptomatik hier anscheinend doch eine große Rolle spielt.

Herr Dr. Langmuir (Incyte Biosciences Germany): Ja, das kann ich beantworten. – Was den 2020-Datenschnitt angeht, haben wir uns nur mit den primären und den wichtigen sekundären Endpunkten befasst. Wir haben keine anderen Daten angeschaut, wir haben keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum ursprünglichen Datenschnitt gefunden. Allerdings haben wir keine vergleichbaren Daten bezüglich der Symptome. Wir waren nicht der Ansicht, dass hier keine wichtigen signifikanten Informationen erbracht werden würden. Das wurde auch von der EMA nicht beantragt. Der 2020-Datenschnitt war eine Antwort auf Fragen seitens der EMA und zusätzliche PROs waren nicht Teil dieser Analyse. – Habe ich damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Kulig: Danke schön. – Wir haben noch zum zweiten Endpunkt, zur Safety, eine Frage. Ich würde an meine Kollegin, Frau Sixtensson, übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Ich habe eine Nachfrage zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. Diese waren im SAP-Amendment 1 definiert. Für den Datenschnitt 2020, über den wir jetzt sprachen, weichen genau diese Definitionen in der Ergebnisdarstellung ab. Das heißt, nicht für alle UE von besonderem Interesse, insbesondere für bestimmte PTs, wie Netzhauterkrankung, lagen keine Ergebnisberichte vor. Unsere Frage bezieht sich darauf: Können Sie ausführen, ob es Änderungen in den UEs von besonderem Interesse gab, wenn ja, wo diese dokumentiert sind bzw. kurz zu den Ereigniszahlen bei den fehlenden PTs, die als fehlend in der Nutzenbewertung ersichtlich waren, ausführen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte das beantworten? Wieder Herr Langmuir?

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): Ja, ich denke, Herr Langmuir ist der Richtige dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Langmuir (Incyte Biosciences Germany): Ja, das kann ich gerne machen. – Vielleicht lässt sich das durch einen Unterschied zwischen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die in der statistischen Analyse berichtet wurden, und denen, die im CSR berichtet wurden, erklären. Im Statistischen Analyse-Plan haben wir unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse identifiziert, und zwar über das gesamte Programm

und über alle Studien hinweg, die betreffend Pemigatinib durchgeführt wurden. Bei CSR und für die 202-Studie wurden nur diejenigen Ereignisse berichtet, die im Rahmen der 202-Studie aufgetreten waren. Wenn es unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse innerhalb des Pemigatinib-Programms gab, die in der 202-Studie nicht aufgetreten waren, so wurden diese in der CSR-Studie nicht berichtet. Aber man sollte erwähnen, dass die gesamte Sicherheitsüberprüfung und die ... (akustisch unverständlich) ... das Gesamtsicherheitsprofil von Pemigatinib studienübergreifend widerspiegeln. Die spezifischen 202-Studiendokumente beziehen sich nur auf die Elemente, die in dieser Studie identifiziert wurden. – Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Dazu habe ich eine Rückfrage. Es wurden neben den im SAP-berichteten oder definierten Preferred Terms für UE von besonderem Interesse im CSR im Addendum auch weitere darüber hinausgehende PTs berichtet, die so nicht als UE von besonderem Interesse im SAP definiert waren, aber als solche im Studienbericht berichtet wurden. Das deckt sich meines Erachtens nicht mit der Erklärung, dass nur solche Ereignisse berichtet wurden, die tatsächlich in der Studie aufgetreten sind. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sixtensson. – Herr Langmuir.

Herr Dr. Langmuir (Incyte Biosciences Germany): Vielen Dank. – Ich glaube, ich muss einen Schritt zurück machen und nachfragen, auf welche Ereignisse Sie sich beziehen. Diese Ereignisse wurden nicht präspezifiziert in der Studie, die wir im CSR-Anhang erwähnt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Ich beziehe mich auf die Tabelle 18 in der Nutzenbewertung auf Seite 45. Darin sind Ereignisse enthalten, wie zum Beispiel die Makulopathie, die als PT selbst nicht im SAP als UE von besonderem Interesse definiert war, aber im CSR berichtet wurde. Wir haben Unstimmigkeiten in den Definitionen gefunden. Uns war nicht ersichtlich, wie Sie die UE von besonderem Interesse definiert haben bzw. wie es zu diesen Änderungen kam. Aber wahrscheinlich geht das jetzt sehr ins Detail.

Herr Dr. Langmuir (Incyte Biosciences Germany): Ich müsste mir diese Details spezifisch anschauen. Natürlich haben wir die unerwünschten Ereignisse im Rahmen der Studie regelmäßig überprüft, auch die Makulopathie. Ereignisse, die sich später als möglicherweise von besonderem Interesse erwiesen haben, wurden natürlich aufgegriffen und später noch einmal geprüft. Wir haben zu einem späteren Zeitpunkt auch neue Ereignisse identifiziert, und ich müsste mir die Einzelheiten im Detail anschauen, um Ihnen eine klare Antwort geben zu können. Tut mir leid, zum jetzigen Zeitpunkt kann ich das nicht im Detail beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist überhaupt kein Problem. Wir haben noch die Frage 1, als Herr Kulig darum gebeten hatte, die Aussage noch einmal kurz schriftlich zu fixieren, weil es die Verständigungsprobleme gab. Da kann man das vielleicht noch kurz ausführen. – Weitere Fragen, FB Med? Sonst hätte ich Herrn Blindzellner. – FB Med, haben Sie noch Fragen? – Okay, dann Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich habe noch eine nomenklatorische oder Zulassungsfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Fachgesellschaften, also AIO, DGHO, DGVS, haben in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass unter dem englischen Begriff „Cholangiocarcinoma“ nicht nur die Gallengangs-, sondern auch Gallenblasenkarzinome umfasst sind. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: Wie sehen Sie das? Sind Sie der Auffassung, dass Pemigatinib auch beim Gallenblasenkarzinom zugelassen ist? Wenn das so wäre, hätte ich noch weitere Rückfragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das? – Herr Dr. Hilf, bitte.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): Da haben wir keine Zulassung, wir sehen das zur Therapie des Gallenblasenkarzinoms nicht als zugelassen an. Es gibt Überschneidungen mit

Blick auf die vorhandenen Rezeptoren. Aber, wie gesagt, es ist nicht durch die Zulassung abgedeckt, und deshalb sehen wir da auch kein Indikationsfeld für Pemigatinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, okay? Dann keine Nachfrage. Gut. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Beschimpfungen, Kritik? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage. Nachdem wir eben die AESI diskutiert hatten, wo nicht ganz klar war, welche AESI zu welchem Zeitpunkt erhoben wurden oder warum zum späteren Zeitpunkt mehr AESI erhoben wurden als zu Beginn. Ich habe an die Kliniker dazu eine Frage: Das wurde von Herrn Hecken am Anfang angesprochen. Wie sind Ihre Erfahrungen mit dem Nebenwirkungsprofil von Pemigatinib, vielleicht auch im Vergleich zum gerade erst neuen Standard, aber doch schon länger angewendetem FOLFOX-Schema? Vielleicht können Sie auch noch einmal auf den Phosphat Spiegel eingehen? Das ist in dem Zusammenhang auch interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Bitzer oder Herr Arnold? – Bitte, Herr Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich kann gerne kurz darauf eingehen. Ich hatte das vorhin schon angedeutet. Es ist ein eigenes Nebenwirkungsprofil, und es muss dem behandelnden Arzt bekannt sein. Wir machen regelmäßig Elektrolytkontrollen. Die Phosphatwerte werden darin mit eingeschlossen. Das hat Herr Professor Arnold vorhin kurz angemerkt. Je nach Risikoprofil werden die Patienten auch beim Augenarzt vorgestellt. Es folgt entsprechend dem Nebenwirkungsprofil eine individuelle Betreuung dieser Therapie. Wenn ich das zum Beispiel mit der Therapie mit FOLFOX vergleiche – das ist eine Kombinationschemotherapie, die durchaus eine ganze Reihe von relevanten Nebenwirkungen hat; ich darf nur an die Polyneuropathie bei Oxaliplatin erinnern, die auch ihr eigenes Nebenwirkungsprofil hat –, so ist es von der Handhabung in der Klinik mit Pemigatinib kein Problem, wenn man die entsprechenden Punkte kennt, auf die man achten muss. Es ist nicht so, dass es eine hochtoxische Substanz ist, die man nur ausgewählten Patienten geben kann. Unter dem üblichen klinischen Management ist diese Therapie gut anwendbar. Das sollte im Alltag beachtet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war im Prinzip das, was eingangs gesagt worden ist, Herr Professor Bitzer. – Herr Arnold, Sie hatten das sinngemäß auch so gesagt. Sie haben gesagt, es ist nicht trivial, man muss es wissen, man muss es beobachten und muss dann – im Eingangsstatement war noch die Rede von Dosisanpassungen und anderes – versuchen, den Serumphosphat Spiegel wieder einigermaßen in tolerable Bereiche zu bekommen. So habe ich das abgespeichert. Korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch abgespeichert habe, weil ich nicht das Wortprotokoll schreibe.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO/AIO): Es war perfekt, Herr Professor Hecken. – Lassen Sie mich ein Wort ergänzen: Die Patienten kommen von einer Kombinationschemotherapie Gemcitabin mit Cisplatin. Die Patienten sind meistens not amused, wenn es darum geht, wieder eine Kombinationschemotherapie, wieder mit einem Platinmedikament einzusetzen, es sind nicht unvorbehandelte Patienten. Insofern ist das spezifische Toxizitätsprofil den Patienten gut zu erklären und zu vermitteln, auch in Bezug auf die Überwachungsmaßnahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Jetzt habe ich eine Nachfrage von Frau Müller und dann Herr Blindzellner.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, dass Sie es noch einmal etwas ausführlicher dargestellt haben. – Meine Frage ist – deshalb ich auch den Vergleich aus klinischer Sicht zum Standard FOLFOX noch einmal erfragt –: Sie haben eben auf die Nebenwirkungen unter FOLFOX hingewiesen, insbesondere Polyneuropathien usw. Ist es so, dass ein Patientenkreis, der für eine FOLFOX-Therapie infrage käme, möglicherweise aus Ihrer klinischen Erfahrung für eine Therapie mit

Pemigatinib infrage kommt? Ist der Patientenkreis vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils und des Allgemeinzustands möglicherweise weiter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Wer möchte? – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Prinzipiell ist wichtig, dass die Patienten für eine Zweitlinientherapie in einem ausreichend guten Allgemeinzustand sind. Professor Arnold hat angedeutet, die Patienten kommen aus einer Kombinationstherapie. Cisplatin kann durchaus Nebenwirkungen machen, die auch in die Richtung Polyneuropathie gehen, in die Richtung, was Oxaliplatin auch macht. Das heißt, es gibt Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit FOLFOX nicht optimal geeignet sind, die eher einer Pemigatinib-Therapie zugeführt werden könnten. Von daher gibt es Situationen, in denen man im klinischen Alltag sagen kann, dass die Patienten eher mit einer Tablettentherapie mit Pemigatinib behandelt werden sollten als mit einer erneuten Kombinationschemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Herr Arnold, dito?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO/AIO): Ja, keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Genau das hat mich interessiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich noch mal Herrn Blindzellner.

Herr Blindzellner: Nur eine kleine Frage an die Kliniker in diesem Kontext: Wie sehen Sie die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf den Versorgungsalltag mit Cholangiokarzinom? Die Patienten in der Studie waren relativ jung, 56 Jahre im Median in der Kohorte A mit FGFR-Alteration, auch im relativ guten Allgemeinzustand. Ist das der durchschnittliche Patient, den Sie mit Cholangiokarzinom sehen, oder sind die tendenziell älter oder aufgrund der Risikofaktoren für das Cholangiokarzinom eher komorbider oder in schlechterem Allgemeinzustand? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte? – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO/AIO): Die Patienten sind de facto älter, sie sind nicht sehr viel älter. Der Vergleich der Komorbidität bzw. der Begleitsituation aus dem beschriebenen Kollektiv einer Phase-I-Studie zu dem gefühlten und erlebten Kollektiv einer klinischen Realität ist eher schwer. Aber ich glaube, dass hier keine großen Unterschiede sind. Sie sind älter, aber ich würde die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Patientenkollektiv bei uns in der täglichen Klinik für gegeben halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr Professor Bitzer, dito?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Dem kann ich mich nur anschließen, dito.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, okay? Frage beantwortet. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzte knappe Stunde zusammenzufassen und uns noch einmal, sofern er es möchte, ins Bewusstsein zu rufen, was für ihn besonders wichtig ist. Wer macht das? Herr Dr. Hilf, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences Germany): Zunächst vielen Dank für die interessante und spannende Diskussion und Ihre Anmerkungen. Wir haben viele wichtige Aspekte diskutiert, von Anfang an gleich das wichtige Thema Sicherheit, die bisherigen Standardtherapien und die Anwendung von Pemigatinib je nach Patientenkollektiv. Wir haben über die bisherigen

Datenschnitte und deren Bedeutung, über die Patient Reported Outcomes, also Lebensqualität gesprochen. All das sind wichtige Fragen, insbesondere das Thema der Sicherheit. Was uns wichtig ist, nochmals zu adressieren, ist das Thema Mortalität. Wir haben hier einen indirekten Vergleich durchgeführt, der auf einer systematischen Literaturrecherche basiert. Es handelt sich zwar um einen nicht adressierten indirekten Vergleich, jedoch stellt dieser mit einer gezeigten 43-prozentigen Risikoreduktion die best verfügbare Evidenz dar. Es ist sehr wichtig, wie wir das sehen. Ebenso ist die Sicherheit von Pemigatinib, um noch einmal auf dieses wichtige Thema zurückzukommen, von der EMA positiv bewertet worden, sodass wir hier insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hilf, herzlichen Dank, Herr Langmuir in den USA, danke an die Dolmetscherinnen, danke auch an die beiden klinischen Experten, Herrn Professor Bitzer und Herrn Professor Arnold, und selbstverständlich an alle, die sich von den Bänken oder der Geschäftsstelle an der Diskussion beteiligt haben. Ich würde den pharmazeutischen Unternehmer noch einmal herzlich darum bitten, binnen dieser Woche die Antwort von Herrn Langmuir auf die Frage 1 von Herrn Kulig einfach auf einem Faktenblatt zu übermitteln. Es braucht keine Lyrik und keine Prosa dabei zu sein. Es ging um die Frage der Präspezifizierung der Datenschnitte, die nicht gegeben ist, aber die dahinter liegende Rationale für die jeweiligen Datenschnitte. Herr Kulig, das war, glaube ich, der Punkt, den Sie adressiert hatten. Dann war die eine Fragestellung noch offengeblieben, die sich auf die Tabelle – ich glaube, es war auf Seite 46 – bezog, die Frau Sixtensson adressiert hat, die sich Herr Langmuir noch einmal anschauen wollte. Das müsste im Laufe dieser Woche bei uns eingehen.

Ansonsten wünsche ich Ihnen allen einen gedeihlichen und schönen Tag und bedanke mich nochmals für Ihre Beteiligung und Ihre Anwesenheit und beende damit diese Anhörung. Das, was wir gehört haben, werden wir selbstverständlich bei unserer Bewertung zu berücksichtigen haben. Danke schön und schönen Tag an diejenigen, die uns jetzt verlassen.– Danke.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr