



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Wirkstoff Pemigatinib (D-670)**

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 Bundesausschusses. 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 abzuholen?

**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 FGFR-alterierten Patienten unterscheidet sich nicht von den All-Comern. Allerdings unterscheidet sich meines Wissens die Prognose der FGFR-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 Reponserate. 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