

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pemigatinib (Pemazyre®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.5.1 Überblick.....	14
1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie FIGHT-202.....	14
1.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich	19
1.5.4 Begründung für die Anerkennung eines Zusatznutzens.....	20
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie FIGHT-202	15
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs und der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2L	Second-line
5-FU	5-Fluoruracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best supportive care
CCA	Cholangiokarzinom
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Vollständiges Ansprechen (complete response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DoR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
ESRD	Terminale Nierenerkrankung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GA	Genomischer Abberation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IRC	Independent Review Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mBT	Maligne biliäre Tumore
NA	Nicht verfügbar
NE	Nicht ermittelbar
ORR	Objektive Ansprechrates (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
OS1	Gesamtüberleben ab Diagnose
OS2	Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PD	Progressive Erkrankung (progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Einmal täglich
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
STD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse event
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Germany GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 9 D-82152 Planegg/Martinsried

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Distribution B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Netherlands

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pemigatinib
Handelsname:	Pemazyre®
ATC-Code:	L01EX20

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pemigatinib (INCB054828, Pemazyre®) gehört zur Gruppe der Proteinkinase-Inhibitoren und blockiert selektiv die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) - Isoformen 1, 2 und 3. Es handelt sich um einen ATP-kompetitiven Inhibitor der FGFR Rezeptoren. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Pemigatinib die intrazelluläre Tyrosin-Proteinkinase-Domänen des FGFR1, FGFR2 und FGFR3 selektiv inhibiert, was zu einer Blockade der nachfolgende Signalwege führt.

Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Signalweg (FGF, Fibroblast Growth Factor) trägt zur Entwicklung von malignen Tumoren bei, da dessen Fehlregulation die Proliferation, das Überleben, die Migration und die Angiogenese von Tumorzellen fördern kann. Für die Dysregulation verantwortlich sind vor allem aktivierende Mutationen, Translokationen und Genamplifikationen, welche in einer Liganden-unabhängigen (FGF) konstitutiven Aktivierung des Rezeptors oder einem veränderten Liganden-abhängigen Signaling durch die FGFRs resultieren.

In einer Genomanalyse von 4.853 soliden Tumoren wurden in 7,1 % aller Krebsarten *FGFR*-Veränderungen identifiziert. Die Betrachtung der Tumor-Subtypen wies *FGFR*-Veränderungen vor allem in soliden Tumoren nach, darunter das Cholangiokarzinom (CCA) sowie auch in Karzinomen des Urothelialtraktes, der Brust oder der Ovarien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschiedene Arbeiten zeigten, dass *FGFR2*-Veränderungen in 10-25 % der CCAs gefunden werden. *FGFR2*-Fusionen werden mit 10-20 % fast exklusiv in intrahepatischen CCA-Tumoren festgestellt. Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen werden weniger häufig ermittelt, finden sich aber vor allem im extrahepatischen CCA.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	26.03.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Bei Pemigatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Dementsprechend ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Pemigatinib im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements, welche nach mindestens einer systemischen Therapie rezidiert oder refraktär sind, hat am 12. August 2020 stattgefunden. Die Vorgangsnummer lautet: 2020-B-153.

Bei Pemigatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Basierend hierauf gilt der medizinische Zusatznutzen als belegt und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird auf der Basis der Zulassungsstudien ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unabhängig vom Orphan Drug Status wurde für Pemigatinib im relevanten Anwendungsgebiet auf Nachfrage von Incyte die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA bestimmt.

Der G-BA hat als zVT die Behandlung wie folgt festgelegt:

- „Best supportive care“

Von der Geschäftsstelle wird ausgeführt, dass die Bezeichnung Best supportive care (BSC) die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität umfasst. Außerdem wird ausgeführt, dass im Rahmen einer Studie auch anti-neoplastische Therapien im Rahmen der Definition einer BSC als sachgerecht erachtet werden; notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainagen der Gallenwege) bleiben davon unberührt. Von der Geschäftsstelle wird weiterhin spezifiziert, dass die Strahlentherapie nicht Bestandteil der zVT ist, der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1 Überblick

Im vorliegenden Nutzendossier werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pemigatinib in der Indikation Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, dargestellt. Der Zusatznutzen von Pemigatinib gilt aufgrund des Orphan Drug Status als belegt und die Zulassungsstudie FIGHT-202 wird als Basis zur Nutzenbewertung herangezogen.

Aus der Zulassungsstudie erfolgt die umfassende Darstellung des initialen Datenschnitts vom 22. März 2019 (Interimsanalyse), welcher Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens war. Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten werden zusätzlich mit dem jeweils aktuellen Datenschnitt (2. Datenschnitt zum 30. August 2019, 3. Datenschnitt zum 15. Oktober 2019 und 4. Datenschnitt zum 07. April 2020) präsentiert.

Zusätzlich zur Vorlage der Studiendaten werden die Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs präsentiert, welcher den Endpunkt Gesamtüberleben ab Diagnose (OS1) betrachtet. Dieses Vorgehen wird gewählt, um einen (indirekten) Vergleich gegenüber einer Kontrollpopulation mit dem derzeit verfügbaren aktuellen Behandlungsstandard („Best Supportive Care“) zu ermöglichen. Dazu wird die multizentrische, retrospektive Studie von Jain et al. 2018 herangezogen, welche den natürlichen Verlauf von biliären Karzinomen mit einer genomischen Aberration (GA) des *FGFR*-Gens, die prognostische Rolle koexistierender GAs und die Ergebnisse einer anti-*FGFR* Therapie bei Patienten mit diagnostiziertem biliärem Karzinom und bekannten genetischen Status des *FGFR* untersucht.

1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie FIGHT-202

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der pivotalen Studie FIGHT-202 ist in Tabelle 1-7 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie FIGHT-202

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A <i>FGFR2</i> - Rearrangements (N = 107) ¹	Kohorte B Andere <i>FGF/FGFR</i> - Veränderungen (N = 20)	Kohorte C Negativ für <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen (N = 18) ¹
Mortalität			
Patienten mit Ereignis, n (%) (1. Datenschnitt 22. März 2019)	40 (37,4)	16 (80,0)	14 (77,8)
Medianes OS2 (Monate), 95 % KI, 1. Datenschnitt 22. März 2019	21,06 (14,82, NE)	6,70 (2,10, 10,55)	4,02 (2,33, 6,47)
Medianes OS2 (Monate), 95 % KI, 3. Datenschnitt 15. Oktober 2019	18,8 (14,8, NE)	NA	NA
Medianes OS2 (Monate), 95 % KI, 4. Datenschnitt 07. April 2020	17,48 (14,42, 22,93) ¹	6,70 (2,10, 10,55)	3,98 (1,97, 4,60) ¹
Morbidität			
ORR, n (%), 1. Datenschnitt 22. März 2019	38 (35,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
95 % KI	26,50, 45,35	0,00, 16,84	0,00, 18,53
ORR, n (%), 4. Datenschnitt 07. April 2020	40 (37,0) ¹	0 (0,0)	0 (0,0) ¹
95 % KI	27,94, 46,86 ¹	0,00 16,84	0, 19,51 ¹
Mediane DoR (Monate); 95 % KI (1. Datenschnitt 22. März 2019)	7,49 (5,65, 14,49)	NE	NE
Mediane DoR (Monate); 95 % KI (2. Datenschnitt 30. August 2019)	9,13 (6,01, 14,49)	NE	NE
Mediane DoR (Monate); 95 % KI (4. Datenschnitt 07. April 2020)	8,08 (5,65, 13,14) ¹	NE	NE ¹
Mediane PFS (Monate); 95 % KI (1. Datenschnitt 22. März 2019)	6,93 (6,18, 9,59)	2,10 (1,18, 4,86)	1,68 (1,25, 1,84)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI (4. Datenschnitt 07. April 2020)	7,03 (6,08, 10,48) ¹	2,10 (1,18, 4,86)	1,51 (1,38, 1,84) ¹
DCR, n (%) (1. Datenschnitt 22. März 2019)	88 (82,2)	8 (40,0)	4 (22,2)
95 % KI	73,7, 89,0	19,1, 63,9	6,4, 47,6
Dauer bis zum Ansprechen (Monate); (1. Datenschnitt 22. März 2019)			
n	38	0	0
Mittelwert (STD)	2,89 (1,707)	NE	NE
Median (min, max)	2,69 (0,7, 6,9)	NE	NE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dauer der Behandlung (Tage); (1. Datenschnitt 22. März 2019)			
n	107	20	18
Mittelwert (STD)	247,4 (170,25)	101,0 (111,91)	49,4 (38,83)
Median (min, max)	219,0 (7, 730)	41,5 (7, 393)	39,0 (7, 142)
Dauer der Behandlung (Tage); (4. Datenschnitt 07. April 2020) ¹			
n	108	20	17
Mittelwert (STD)	300,5 (244,74)	101,0 (111,91)	47,7 (39,35)
Median (min, max)	220,0 (7, 1112)	41,5 (7, 393)	37,0 (7, 142)
HRQoL			
EORTC-BIL21 (1. Datenschnitt 22. März 2019), Veränderung zu Baseline in % (STD) ²			
Schmerz			
Zyklus 3	- 13,5 (62,82)	-8,7 (67,40)	66,7 (NE)
Zyklus 6	- 11,9 (71,36)	47,2 (104,19)	0,0
Angst			
Zyklus 3	-7,0 (47,26)	43,1 (103,04)	172,2 (193,17)
Zyklus 6	-1,5 (53,94)	11,9 (55,61)	0,0
Gewichtsverlust			
Zyklus 3	-50,8 (48,92)	0,0	200,0
Zyklus 6	-46,8 (79,86)	NE	0,0
Unerwünschte Ereignisse, (1. Datenschnitt 22. März 2019)			
Probanden mit ..., n (%)			
TEAE, n (%)	107 (100,0)	20 (100,0)	18 (100,0)
TEAE, behandlungsbezogene	101 (94,4)	17 (85,0)	15 (83,3)
TEAE, schwerwiegende (SUE)	43 (40,2)	10 (50,0)	12 (66,7)
TEAE, schwerwiegende (SUE), behandlungsbezogene	4 (3,7)	2 (10,0)	0 (0,0)
TEAE, CTCAE-Grad \geq 3	64 (59,8)	15 (75,0)	13 (72,2)
TEAE welches zum Abbruch führte	5 (4,7)	3 (15,0)	5 (27,8)
Unerwünschte Ereignisse, (4. Datenschnitt 07. April 2020)¹			
Probanden mit ..., n (%)			
TEAE	108 (100,0) ¹	20 (100,0)	17 (100,0) ¹
TEAE, behandlungsbezogene	102 (94,4) ¹	17 (85,0)	14 (82,4) ¹
TEAE, schwerwiegende (SUE)	46 (42,6) ¹	10 (50,0)	12 (70,6) ¹
TEAE, schwerwiegende (SUE), behandlungsbezogene	4 (3,7) ¹	2 (10,0)	0 (0,0) ¹

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TEAE, CTCAE-Grad ≥ 3	72 (66,7) ¹	15 (75,0)	13 (76,5) ¹
TEAE welches zum Abbruch führte	7 (6,5) ¹	3 (15,0)	5 (29,4) ¹

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR = Krankheitskontrollrate; DoR = Dauer des Ansprechens; FGF = Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität; n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; NA = Nicht verfügbar; NE = Nicht ermittelbar; ORR = Objektive Ansprechrate; OS2 = Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes; PFS = Progressions-freies Überleben; QD = einmal täglich, STD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event;

¹ Zum 4. Datenschnitt 07. April 2020 waren in Kohorte A n = 108 und Kohorte C n = 17 Probanden zugeordnet. Die veränderte Anzahl der Probanden in den Kohorten im Vergleich zu den vorherigen Datenschnitten ergibt sich aufgrund des Einschlusses eines weiteren Probanden (Kohorte A), dessen Einverständniserklärung am 01. November 2019 vorlag und dessen Behandlung am 12. November 2019 startete. Dieser aus Japan stammende Proband wurde später eingeschlossen, da die Rekrutierung in Japan zu diesem Zeitpunkt noch offen war. Der zum initialen Datenschnitt 22. März 2019 fälschlicherweise zu Kohorte C zugeordnete Proband mit unklarem *FGF/FGFR*-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.

² Ein niedriger Score in der Symptomskala indiziert ein geringes Niveau der Symptome.

Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; Kohorte B = andere *FGF/FGFR* Veränderungen
Kohorte C = negativ für *FGF/FGFR*-Veränderungen.

Hinweis 2: Behandlungsbezogene TEAEs waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt als im Zusammenhang stehend oder mit einer fehlenden Kausalität beurteilt wurden.

Der primäre Endpunkt ORR ergibt zum initialen Datenschnitt eine Ansprechrate von 35,5 % (95 % KI 26,50, 45,35). Dies entspricht 38 Probanden mit objektivem Ansprechen; 3 Patienten erreichten ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (CR, Verschwinden aller Zielläsionen) und 35 Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen (PR, ≥ 30 %-ige Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen). Zudem erreichten 50 Probanden (46,7 %) eine stabile Erkrankung (SD), was bei CCA-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, deren Erkrankung stark progredient ist, einen bislang nicht erreichbaren, therapeutischen Erfolg darstellt. Bei 16 Probanden der Kohorte A wurde eine progressive Erkrankung (PD) festgestellt.

Die Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vom 07. April 2020 bestätigen die positiven Ergebnisse zur ORR in der Kohorte A. Es wird eine höhere Ansprechrate von 37,0 % (95 % KI 27,94, 46,86) im Vergleich zum initialen Datenschnitt berichtet. Insgesamt wurden nun 40 Probanden als objektive Responder vom Independent Review Committee (IRC) bewertet. Ein weiterer Proband, der zuvor mit PR bewertet wurde, erreichte nun eine IRC-bestätigte CR. Damit steigt die Anzahl an Probanden mit CR auf 4 Patienten (3,7 %). Für 36 Probanden (33,3 %) wurde PR bestätigt und 49 Probanden (45,4 %) wiesen eine SD auf. Die um 1 verminderte Anzahl an Probanden mit SD ergibt sich daraus, dass ein weiterer Proband, der zuvor mit SD bewertet wurde, zum aktuellen Datenschnitt 07. April 2020 vom IRC als objektiver Responder eingestuft wurde. In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom 07. April 2020 das positive Profil von Pemigatinib hinsichtlich der Wirksamkeit. Unter Therapie mit Pemigatinib erreicht die Mehrheit der Patienten mindestens eine SD, was einen großen Erfolg bei der Behandlung dieser schnell fortschreitenden Krankheit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

darstellt. Zudem besteht mit Pemigatinib auch bei einem Anteil von 37 % (40 Probanden) ein objektives Ansprechen. Keine bisherige verfügbare Therapie konnte einen vergleichbaren Behandlungserfolg zeigen.

Die spezifische anti-FGFR (FGFR 1-3) Therapie mit Pemigatinib führt bei Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangement (Kohorte A) ab Einnahme des Medikamentes zudem zu einem medianen Gesamtüberleben (OS; 4. Datenschnitt) von 17,48 Monaten (95 % KI 14,42, 22,93). Die Analyse des medianen OS ab Diagnose (OS1) zeigt ein medianes OS von 37,4 Monaten (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.

Die Analyse nach Ansprechen (CR/PR, SD, PD) zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 zeigt, dass das OS1 von Probanden mit CR/PR und SD deutlich länger ist mit CR/PR mit 52,2 Monaten (95 % KI 42,6, NE) bzw. SD mit 34,3 Monaten (95 % KI 27,9, 37,5) als mit einer PD mit 19,5 Monaten (95 % KI 13,2, 35,1). Die Analyse zeigt, dass das Erreichen einer CR/PR oder SD als einer der wichtigsten Faktoren zu bewerten ist, um eine Prognose für das OS abzugeben.

Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) betrug bei Probanden mit bestätigtem objektivem Ansprechen (CR/PR) zum 2. Datenschnitt vom 30. August 2019 insgesamt 9,13 Monate (95 % KI 6,01, 14,49). Die aktualisierten Daten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 zeigen eine DoR von 8,08 Monaten (95 % KI 5,65, 13,14).

Zudem erreichten die Probanden der Kohorte A zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 ein für diese Population beträchtliches medianes PFS von 6,93 Monaten (95 % KI 6,18, 9,59). Die Anzahl der Probanden mit Ereignis belief sich auf 71 Patienten (66,4 %). Davon wiesen 63 Probanden (58,9 %) eine Progression auf und 8 Probanden (7,5 %) starben. 36 Probanden (33,6 %) wurden für PFS zensiert. Von diesen 36 Probanden wurden 28 Probanden aufgrund von einem anhaltenden Ansprechen oder Vorliegen einer stabilen Erkrankung bei der letzten adäquaten Tumor-Bewertung vor dem Datenschnitt für PFS zensiert. Die aktuellen vorliegenden Daten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 bestätigen die vorherigen Ergebnisse mit einem medianen PFS von 7,03 Monaten (95 % KI 6,08, 10,48) in der Kohorte A. Die Anzahl an Probanden mit Ereignis belief sich nun auf 81 (75 %). Von den 27 Probanden (25 %), die für PFS zensiert wurden, wurden 12 Probanden aufgrund von anhaltendem Ansprechen oder Vorliegen einer SD bei der letzten adäquaten Tumor-Bewertung vor dem Datenschnitt zensiert.

Im Vergleich zur Behandlung mit einer systemischen Chemotherapie mit einem medianen PFS von 2,6 Monaten (95 % KI 1,6, 8,0) wird das PFS verlängert und damit kann das Leben der Patienten positiv durch die Therapie beeinflusst werden. Das Herausögern des Beginns einer Folgetherapie und der Verschlechterung der Symptomatik wird vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als Nutzen für den Patienten beschrieben.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UEs) ergeben sich unter Therapie mit Pemigatinib keine relevanten Sicherheitsbedenken. Über alle Kohorten der Studie FIGHT-202 hinweg war

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hyperphosphatämie mit einer Inzidenz von 58,5 % (4. Datenschnitt vom 07. April 2020) die häufigste Nebenwirkung. Weitere häufig auftretende UEs umfassten Alopezie, Diarrhöe, Fatigue, Übelkeit und Dysgeusie.

Die Hyperphosphatämie trat früh nach Beginn der Behandlung auf und wurde mit einer Niedrig-Phosphat Diät oder einer Therapie mit Phosphatbindern behandelt. Wenige Patienten benötigten eine Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung aufgrund dieses Ereignisses. Bei dieser Nebenwirkung handelt es sich um eine erwartete Wirkstoff-abhängige Nebenwirkung durch die FGFR-Inhibition, da FGFR1 in der Phosphat-Homöostase via eines Feedback-Mechanismus zusammen mit FGF23, 1,25(OH)2D3, und des Parathyroid Hormons involviert ist. Wie auch bei anderen FGFR-Inhibitoren wurden die UEs Nageltoxizität und Augenerkrankungen beobachtet. Die meisten dieser Ereignisse waren von geringem Schweregrad (Grad 1 oder 2) und keines führte zu klinischen Folgeerscheinungen.

1.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens ab Datum der Diagnose (OS1) zwischen den Studien FIGHT-202 und Jain et al. ergibt ein signifikant besseres HR von 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92) unter Therapie mit Pemigatinib. Damit haben CCA-Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements mit Pemigatinib als 2nd-line Therapie ein ca. halb so großes Risiko zu versterben, wie Patienten, die mit BSC behandelt werden. Zudem ist das mediane OS1 unter 2nd-line Therapie mit Pemigatinib mit 37,4 Monaten (95 % KI 31,6, 42,9) um 13,1 Monate länger als mit BSC mit 24,3 Monaten (95 % KI 18,2, 49,8).

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs und der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Indirekter Vergleich	FIGHT-202	Jain et al. 2018	Zusatznutzen
	13,5 mg Pemigatinib QD – Kohorte A; <i>FGFR2</i> -Rearrangements (n =108)	Mit Behandlung (keine anti-FGFR Therapie) ^{cc} – <i>FGFR</i> GA (n = 50)	
Gesamtüberleben	HR 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92); p < 0,05		Beträchtlich
FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; GA = Genomische Aberration; QD = Einmal täglich			

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.4 Begründung für die Anerkennung eines Zusatznutzens

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Pemazyre[®] (Pemigatinib) 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. Bei Pemigatinib handelt es sich um ein Orphan Drug; daher gilt der Zusatznutzen für Pemigatinib im relevanten Anwendungsgebiet als belegt. Ebenso ist keine zVT zu benennen – die Zulassungsstudien werden für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die maßgebliche Zulassungsstudie ist die einarmige, multizentrische, open-label Studie FIGHT-202 welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablen Cholangiokarzinom mit FGFR2-Rearrangements, anderen FGF/FGFR-Veränderungen oder ohne FGF/FGFR-Veränderungen, die nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten sind, untersucht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie FIGHT-202 kein direkter oder indirekter Vergleich mit einer Kontrollpopulation möglich ist, wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „BSC“ vorgenommen. Dazu wurden die Daten aus der Studie von Jain et al. 2018 herangezogen, welche den natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit biliären Karzinomen und bekannten Status des *FGFR* untersuchte.

Damit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Pemigatinib sowohl die zulassungsrelevante Studie FIGHT-202 vor als auch zusätzlich der Vergleich gegenüber Kontrolldaten, die der zVT „BSC“ im zugelassenen Anwendungsgebiet von Pemigatinib entsprechen.

Die Prüfung der Homogenität der eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich fällt hinsichtlich der Patientenpopulation, der Operationalisierung des relevanten Endpunktes Gesamtüberleben ab Diagnose und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext positiv aus. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit des Endpunktes Gesamtüberleben ist das hohe Verzerrungspotential der Studien zu vernachlässigen. Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter indirekter Vergleich vor, der den Zusatznutzen von Pemigatinib im Vergleich zur zVT belegt. Aufgrund dieser Beleglage wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie FIGHT-202 (siehe Abschnitt 1.5.2) im zugelassenen Anwendungsgebiet von Pemigatinib (entspricht der Kohorte A; *FGFR2*-Fusion oder Rearrangement) ein erheblicher Fortschritt in der Behandlung der Erkrankung in der 2nd-line Therapie. Erstmals ist ein Wirkstoff in der 2nd-line Therapie in dieser Indikation zugelassen und bietet für diese Population eine Behandlungsoption mit einer zusätzlichen Verlängerung des OS von mehr als 13 Monaten.

Die Ergebnisse der Studie FIGHT-202 zum aktuellen Datenschnitt vom 07. April 2020 zeigen, dass 37,0 % der Probanden der Kohorte A (mit *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements) ein objektives Ansprechen (Vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen) erreicht. Das mediane Gesamtüberleben (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).

Die Studie FIGHT-202 zeigt zudem das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Therapie mit Pemigatinib. Die im Zusammenhang mit der *FGFR*-Inhibition auftretenden Nebenwirkungen der Hyperphosphatämie können mit einer Niedrig-Phosphat Diät oder einer Therapie mit Phosphatbindern gut behandelt werden. Wenige Patienten benötigten eine Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung aufgrund dieses Ereignisses. Da es sich zudem um einen erhöhten Laborparameter handelt, ist dieses UE aufgrund der für den Patienten nicht unmittelbar spürbaren Veränderung anhand von Symptomen, auch nur bedingt als patientenrelevant zu bewerten. Andere häufig auftretende Nebenwirkungen waren von geringem Schweregrad und zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die ergänzend vorgelegte Evidenz auf Basis des indirekten Vergleichs gegenüber der Studie von Jain et al. 2018 weist nach, in welchem Ausmaß die Therapie mit Pemigatinib die Aussichten einer Therapie in der Patientenpopulation verbessert. Im Vergleich zu BSC haben CCA-Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements mit Pemigatinib als 2nd-line Therapie ein ca. halb so großes Risiko zu versterben, wie Patienten, die mit BSC behandelt werden. Zudem ist das mediane OS unter Therapie mit Pemigatinib mit 37,4 Monaten (95 % KI 31,6, 42,9) um 13,1 Monate länger als mit BSC mit 24,3 Monaten (95 % KI 18,2, 49,8). Einschränkungen hinsichtlich des indirekten Vergleichs ergeben sich aus Sicht des pU nicht, da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist und das hohe Verzerrungspotential der beiden zugrunde liegenden Studien daher keinen Einfluss hat.

Es ergibt sich nach der Methodik des IQWiG aufgrund des deutlich verlängerten OS mit Unterschreitung des Schwellenwertes von 0,95 des 95 %-igen KIs im HR mit Pemigatinib im Vergleich zur zVT BSC mit einem HR = 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92) ein beträchtlicher Zusatznutzen. Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Pemigatinib ist indiziert als Monotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für die Zielpopulation von Pemigatinib existiert zurzeit keine spezifische Therapieoption, die eine Zulassung besitzt. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer *FGFR2*-Fusion/Rearrangement wurden mit den vorhandenen Therapieoptionen für CCA behandelt.

Als einzige potenziell kurative Therapieoption steht beim CCA zurzeit die komplette Resektion des Tumors mittels einer Operation zur Verfügung. Die meisten CCA-Patienten (> 65 %) haben jedoch einen inoperablen Tumor oder weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf (Stadium IV). Zudem wird bei 10-45 % der als resektabel eingeschätzten Tumore nach einer explorativen Laparotomie erkannt, dass diese inoperabel sind. Es besteht mit 49 - 64 % eine hohe Rezidivrate nach Operation; Die Rezidive treten in der Regel innerhalb von 2-3 Jahren nach Resektion auf.

Für CCA-Patienten, deren Tumor inoperabel ist oder bereits eine fortgeschrittene Erkrankung besteht, wird als Behandlungsstandard eine palliative Chemotherapie in der Erstlinie eingesetzt. Diese besteht nach nationalen und internationalen Leitlinien in einer systemischen Kombinations-Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in einem gutem Allgemeinzustand.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn die Erstlinientherapie scheitert, gibt es für CCA-Patienten zurzeit keine etablierte Behandlungsalternative. Die zurzeit verwendeten (off-label) second-line Therapien zeigen eine begrenzte Wirksamkeit und können die Überlebensdauer bisher wenig verlängern. Dies zeigen verschiedene Übersichtsarbeiten zu den Therapieregimen. Ein systematischer Review von Lamarca et al. 2014, welcher 25 Studien mit insgesamt 761 Patienten einschloss, ergab ein medianes Gesamtüberleben von 7,2 Monaten (95 % KI 6,2–8,2), ein geringes mittleres progressionsfreies Überleben (PFS, 3,2 Monate; 95 % KI 2,7–3,7) und niedrige Ansprechraten (7,7 %; 95 % KI 4,6–10,9).

Für die Zielpopulation von Pemigatinib existiert zurzeit nach der aktuellen, nationalen Leitlinie der DGHO und der europäischen Leitlinie der ESMO keine etablierte Standardtherapie, da die Evidenzlage aus prospektiv geplanten Studien unzureichend ist. Entsprechend hat der G-BA „Best supportive care“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population bestimmt.

Insgesamt besteht aufgrund der begrenzt wirksamen 2nd-line Therapien und fehlender Evidenz, die mit keiner empfohlenen / etablierten Therapie und einer hohen Mortalitätsrate einhergeht, ein hoher medizinischer Bedarf in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms. Pemigatinib stellt für diese Patientenpopulation mit einer *FGFR2*-Fusion oder *FGFR2*-Rearrangement aktuell die einzige zugelassene und wirksame Behandlungsoption dar, mit welcher der bestehende hohe medizinische Bedarf einer wirksamen Behandlungsoption in dieser Indikation gedeckt werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	60 - 240
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Beträchtlich	60 - 240
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	153.488,95 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Nicht zutreffend ¹	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Nicht zutreffend ¹
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹ Die Angaben zum Jahresverbrauch einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche in Fall eines Orphan Drugs nicht benannt werden muss.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Der Status der FGFR2-Fusionspositivität muss vor der Einleitung der Pemazyre-Therapie bekannt sein. Die Beurteilung der FGFR2-Fusionspositivität in der Tumorprobe sollte mit einem geeigneten diagnostischen Test durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 13,5 mg Pemigatinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Therapie.

Wenn eine Dosis von Pemigatinib um 4 oder mehr Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt.

Bei allen Patienten sollte eine phosphatarme Diät eingeleitet werden, wenn der Serumphosphatspiegel $> 5,5$ mg/dl ist, und eine zusätzliche phosphatsenkende Therapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Spiegel > 7 mg/dl beträgt. Die Dosis der phosphatsenkenden Therapie sollte angepasst werden, bis der Serumphosphatspiegel wieder < 7 mg/dl beträgt. Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Behandlungspausen mit Pemazyre oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Die Dosis von Pemigatinib ist bei älteren Patienten die gleiche wie bei jüngeren erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) unter Hämodialyse ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die Dosis von Patienten, die einmal täglich 13,5 mg Pemigatinib einnehmen, auf 9 mg einmal täglich und die Dosis von Patienten, die einmal täglich 9 mg Pemigatinib einnehmen, auf 4,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pemigatinib bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Pemazyre ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten die Tabletten nicht zerdrücken, kauen, teilen oder auflösen. Pemigatinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine pharmakodynamische Wirkung, die bei der Verabreichung von Pemigatinib zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1). Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zu Hypokalzämie, Weichteilmineralisation, Anämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervall-Verlängerung und Arrhythmien führen können (siehe Abschnitt 4.2). Weichteilmineralisation, einschließlich kutaner Kalzifizierung und Kalzinose, wurde unter der Behandlung mit Pemigatinib beobachtet.

Die Empfehlungen für das Management der Hyperphosphatämie umfassen eine diätetische Phosphatrestriction, die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und, falls erforderlich, eine Dosisänderung (siehe Abschnitt 4.2).

Eine phosphatsenkende Therapie wurde von 28,5 % der Patienten während der Behandlung mit Pemigatinib angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

Hypophosphatämie

Während der Behandlungspausen mit Pemigatinib oder wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich fällt, sollte ein Abbruch der phosphatsenkenden Therapie und Diät erwogen werden. Schwere Hypophosphatämie kann möglicherweise mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen (siehe Abschnitt 4.2). Hypophosphatämie-Reaktionen waren bei 12,3 % der Teilnehmer \geq Grad 3. Keines der Ereignisse war schwerwiegend, führte zum Abbruch oder zu einer Dosisreduktion. Bei 1,4 % der Teilnehmer kam es zu einer Dosisunterbrechung.

Bei Patienten mit Hyperphosphatämie oder Hypophosphatämie wird eine zusätzliche engmaschige Überwachung und Nachbeobachtung hinsichtlich einer Dysregulation der Knochenmineralisation empfohlen.

Seröse Netzhautablösung

Pemigatinib kann Reaktionen einer serösen Netzhautablösung verursachen, die möglicherweise mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflusen oder Photopsie auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mäßig beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ophthalmologische Untersuchung, einschließlich optischer Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT), sollte vor Beginn der Therapie und alle 2 Monate während der ersten 6 Monate der Behandlung, danach alle 3 Monate und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Durchführung der klinischen Studie gab es keine routinemäßige Überwachung, einschließlich OCT, um asymptomatische seröse Netzhautablösungen zu erkennen; daher ist die Inzidenz asymptomatischer seröser Netzhautablösungen unter Pemigatinib nicht bekannt.

Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen medizinischen Augenerkrankungen, wie z. B. Erkrankungen der Retina, unter anderem zentrale seröse Retinopathie, Makula-/Netzhautdegeneration, diabetische Retinopathie und frühere Netzhautablösung, sollte eine sorgfältige Abwägung erfolgen.

Trockene Augen

Pemigatinib kann trockene Augen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten je nach Bedarf okulare Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung von trockenen Augen verwenden.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Ergebnissen einer tierexperimentellen Reproduktionsstudie (siehe Abschnitt 5.3) kann Pemigatinib, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Schwangere sollten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fötus beraten werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Pemigatinib und für 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Pemigatinib und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Erhöhter Kreatininwert im Blut

Pemigatinib kann möglicherweise das Kreatinin im Serum erhöhen, indem es die renale tubuläre Sekretion von Kreatinin vermindert; dies könnte aufgrund einer Hemmung der renalen Transporter OCT2 und MATE1 auftreten und hat keinen Einfluss auf die glomeruläre Funktion. Innerhalb des ersten Zyklus stieg das Kreatinin im Serum an (mittlerer Anstieg von 0,2 mg/dl) und erreichte am 8. Tag den Steady-State, um dann während der 7 therapiefreien Tage zu sinken (siehe Abschnitt 4.8). Alternative Marker der Nierenfunktion sollten in Betracht gezogen werden, wenn anhaltende Erhöhungen des Kreatinins im Serum beobachtet werden.

Kombination mit Protonenpumpenhemmern

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erfordert eine Dosisanpassung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Kombination mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pemigatinib mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

ZNS-Metastasen

Da unbehandelte oder fortgeschrittene Hirn-/ZNS-Metastasen in der Studie nicht zugelassen waren, wurde die Wirksamkeit in dieser Population nicht untersucht und es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden, jedoch wird erwartet, dass die Penetration der Blut-Hirn-Schranke von Pemigatinib gering ist (siehe Abschnitt 5.3).

Empfängnisverhütung

Basierend auf den Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie und seinem Wirkmechanismus kann Pemazyre, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, den Fötus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Pemazyre behandelt werden, sollte geraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Pemazyre und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pemigatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Ermüdung und visuelle Störungen wurden mit Pemigatinib in Verbindung gebracht. Daher wird bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).