

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pemigatinib (Pemazyre®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: FGFR-Signalweg	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
CCA	Cholangiokarzinom
iCCA	intrahepatisches Cholangiokarzinom
FGF	Fibroblasten Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten Wachstumsfaktor Rezeptor
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16908606	EU/1/21/1535/001	4,5°mg	14 Stk
16908629	EU/1/21/1535/003	9 mg	14 Stk
16908658	EU/1/21/1535/005	13,5°mg	14 Stk

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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 nachfolgenden Signalwege führt [1, 2].

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 (siehe Abbildung 1) [3-6].

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 [7].

Verschiedene Arbeiten zeigten, dass *FGFR2*-Veränderungen in 10-25 % der CCAs gefunden werden [8-11]. *FGFR2*-Fusionen werden mit 13-15 % fast exklusiv in intrahepatischen CCA-Tumoren festgestellt [11-13]. Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen werden weniger häufig ermittelt, finden sich aber vor allem im extrahepatischen CCA [8, 10, 11, 14].

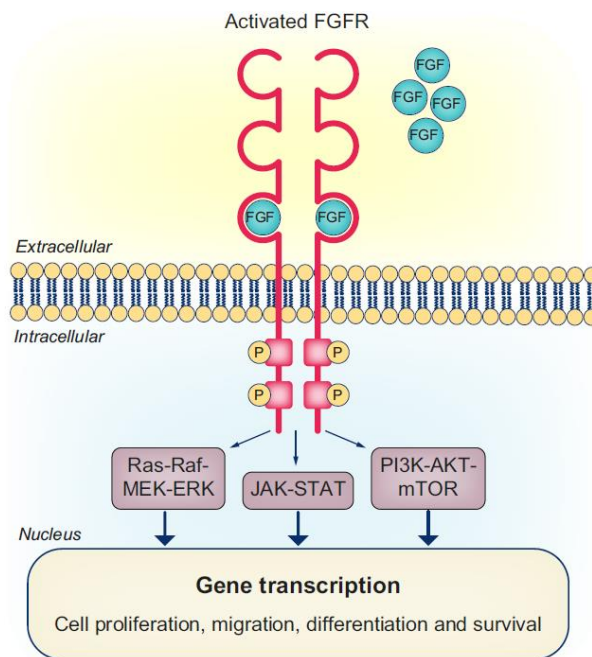


Abbildung 1: FGFR-Signalweg

Bei Vorhandensein eines aktivierten FGFR (durch Präsenz von FGF oder aufgrund von Fusionen oder aktivierende Mutationen) wird die intrazelluläre Tyrosinkinase der FGFR-Transmembranrezeptor durch Phosphorylierung aktiviert. Dies induziert die Aktivierung intrazellulärer Signalwege die zur Transkription von Genen im Zellkern führt, die mit der Zellproliferation, der Migration, Differenzierung und Überleben in Zusammenhang stehen. Ein konstitutiv aktiver FGFR kann daher die pathologische Transkription solcher Gene induzieren und führt zu Karzinogenese und Krebs-assoziierten Prozessen. FGF = Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor.

Quelle: Lamarca et al. 2020 [6]

In *in vitro* Experimenten wurde das karzinogene Potential der *FGFR*-Veränderungen untersucht. Durch Expression von *FGFR2*-Fusionen oder -Rearrangements in Zelllinien wuchsen die Zellen unabhängig von einer soliden Oberfläche; ein Hauptmerkmal der Karzinogenese. Ebenso führte die Transplantation von Zelllinien mit *FGFR2*-Fusionen in Mäusen zur Tumorbildung. Hinsichtlich der Fusionen wurde beobachtet, dass die *FGFR2*-Fusionspartner an einem Bruchpunkt unterhalb der Kinase-Domäne von *FGFR2* fusionieren. Besonders häufig wird eine Fusion mit *BICC1* berichtet, obgleich auch multiple andere Fusionspartnern bekannt sind. Inwiefern der Fusionspartner eine Rolle in der Karzinogenese spielt ist bisher unklar [6, 11, 14-16]. In der Gesamtheit führt vermutlich sowohl die Fusionsstelle als auch der Fusionspartner zur Liganden-unabhängigen Dimerisierung und konstitutiven Kinase-Aktivität des Fusionsrezeptors. Dadurch wird der nachfolgende Signalweg aktiviert und Prozesse wie die Proliferation, das Überleben, die Migration und Angiogenese gefördert [6]. *FGFR*-Veränderungen konnten bei Patienten nach chirurgischer Resektion, d. h. bei einem Karzinom in einem frühen Stadium und in einem Patienten mit intraduktalem papillärem Neoplasma des Gallenganges detektiert werden und treten somit

bereits früh im Krankheitsverlauf auf. Dies deutet darauf hin, dass es sich um frühes Ereignis in der Karzinogenese und um eine onkogene Treibermutationen handelt [17].

In präklinischen Studien wurde die Spezifität und die Potenz von Pemigatinib untersucht. *In vitro* hemmt Pemigatinib die Kinase-Aktivität von FGFR1, FGFR2 und FGFR3 mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration [IC₅₀] zwischen 0,4-1,2 nM. Ein schwächeres inhibitorisches Potential besteht gegen den FGFR4 mit IC₅₀ von 30 nM [1]. In Enzym-Assays mit einem Panel an anderen Kinasen wurde keine unspezifische Inhibition gezeigt, was die Spezifität gegen FGFR1-3 zusätzlich bestätigt. Zudem wird die Phosphorylierung von FGFR1, FGFR2 und FGFR3 *in vitro* in Tumor-Zelllinien mit FGFR-Fusionen durch Pemigatinib inhibiert und war mit einer verminderten Phosphorylierung von FGFR-Substraten assoziiert. Das Wachstum verschiedener Tumor-Zelllinien mit Aktivierung des FGFR-Signalweges wurde durch Pemigatinib selektiv inhibiert, während dies in Zelllinien ohne diese Veränderungen nicht der Fall war [1]. *In vivo* Versuche mit Xenograft-Tumormodellen von Lungen-, Gastrointestinal- und Blasenkarzinomen mit aktiviertem FGF-FGFR-Signalweg bestätigten das inhibitorische Potenzial, da Pemigatinib das Wachstum konzentrationsabhängig inhibierte, während dieses in Modellen ohne aktivierten FGF-FGFR-Signalweg nicht der Fall war [1]. Zusammenfassend bestätigen diese Daten die selektive und potente Wirkung von Pemigatinib als Inhibitor von FGFR1, FGFR2 und FGFR3.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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.</p> <p>“Pemazyre monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.”</p>	Ja	26.03.2021	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Pemazyre® und der Positive Opinion der Europäischen Arzneimittel-Agentur entnommen [2, 18].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
keine weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus von Pemigatinib (Pemazyre®) wurde basierend auf den genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten beschrieben. Die Literatur wurde mittels einer unsystematischen Literaturrecherche in der Datenbank „Pubmed“ identifiziert. Die administrativen Angaben zu Pemigatinib wurden der Fachinformation entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Liu, P. C. C., Koblisch, H., Wu, L., Bowman, K., Diamond, S. et al. INCB054828 (pemigatinib), a potent and selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors 1, 2, and 3, displays activity against genetically defined tumor models. PLoS One 2020; 15(4): e0231877.

2. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels PEMAZYRE - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

3. Knights, V., Cook, S. J. De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. Pharmacol Ther 2010; 125(1): 105-17.

4. Turner, N., Grose, R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(2): 116-29.
5. Presta, M., Chiodelli, P., Giacomini, A., Rusnati, M., Ronca, R. Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. *Pharmacol Ther* 2017; 179: 171-187.
6. Lamarca, A., Barriuso, J., McNamara, M. G., Valle, J. W. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol* 2020.
7. Helsten, T., Elkin, S., Arthur, E., Tomson, B. N., Carter, J. et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res* 2016; 22(1): 259-67.
8. Graham, R. P., Barr Fritcher, E. G., Pestova, E., Schulz, J., Sitailo, L. A. et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45(8): 1630-8.
9. Jain, A., Kwong, L. N., Javle, M. Genomic Profiling of Biliary Tract Cancers and Implications for Clinical Practice. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17(11): 58.
10. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Al-Rohil, R., Rand, J. V. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19(3): 235-42.
11. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018(2): 1-12.
12. Javle, M., Bekaii-Saab, T., Jain, A., Wang, Y., Kelley, R. K. et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24): 3838-3847.
13. Javle, M. M., Murugesan, K., Shroff, R. T., Borad, M. J., Abdel-Wahab, R. et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4087-4087.

14. Sia, D., Losic, B., Moeini, A., Cabellos, L., Hao, K. et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6087.
15. Churi, C. R., Shroff, R., Wang, Y., Rashid, A., Kang, H. C. et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9(12): e115383.
16. Silverman, I. M., Murugesan, K., Lihou, C. F., Féliz, L., Frampton, G. M. et al. Comprehensive genomic profiling in FIGHT-202 reveals the landscape of actionable alterations in advanced cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4080-4080.
17. Borad, M. J., Gores, G. J., Roberts, L. R. Fibroblast growth factor receptor 2 fusions as a target for treating cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(3): 264-268.
18. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Summary of opinion (initial authorisation) - PEMAZYRE URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pemazyre_en.pdf, [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021