

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pemigatinib (Pemazyre®)*

Incyte Biosciences Germany GmbH

## **Modul 4 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*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>20</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	21
4.2 Methodik .....	31
4.2.1 Fragestellung .....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	41
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA .....	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA .....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	76
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	76
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .....	80
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	83

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	83
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	83
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	83
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	84
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	84
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	84
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	86
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	86
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	86
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	87
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	87
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	88
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	88
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	89
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	89
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	90
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	90
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	92
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	99
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Website des G-BA .....	101
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	103
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	103
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	133
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen .....	164
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) – weitere Untersuchungen .....	176
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Progressions-freies Überleben – weitere Untersuchungen .....	186
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR)– weitere Untersuchungen .....	194
4.3.2.3.3.6	Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung – weitere Untersuchungen .....	198
4.3.2.3.3.7	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen .....	207
4.3.2.3.3.8	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen...	227
4.3.2.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.4.1	Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – ORR .....	290

4.3.2.3.4.2	Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – DoR .....	300
4.3.2.3.4.3	Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – PFS .....	303
4.3.2.3.4.4	Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – unerwünschte Ereignisse .....	310
4.3.2.3.5	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	326
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	327
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	327
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	330
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	336
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	337
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	337
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	337
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	340
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	340
4.6	Referenzliste .....	341
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>351</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/     Studienergebnisdatenbanken .....</b>	<b>360</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente     mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>	<b>363</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in     Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>	<b>366</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>378</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>405</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie FIGHT-202 .....	24
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs und der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 4-3: Studienprogramm von Pemigatinib in der Indikation Cholangiokarzinom.....	35
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pemigatinib für einen indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen.....	38
Tabelle 4-5: Klinisch relevante UEs .....	57
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	82
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	82
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	84

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	84
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	85
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	85
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	87
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	88
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	89
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Initialer Datenschnitt vom 22. März 2019; Efficacy-Evaluable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Datenschnitt vom 07. April 2020; Efficacy-Evaluable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Baseline Krankheits-Charakteristika der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Initialer Datenschnitt vom 22. März 2019; Efficacy-Evaluable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Baseline Krankheits-Charakteristika der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Datenschnitt vom 07. April 2020; Efficacy-Evaluable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	114

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen aus der Studie von Jain et al. – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-42: <i>FGF/FGFR</i> -Veränderungen, die durch das zentrale Genomik-Labor in $\geq 2$ Probanden der Kohorte A und B identifiziert wurden	126
Tabelle 4-43: Häufigkeitsverteilung der genomischen Aberrationen im <i>FGFR</i> Gen	130
Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	134
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)	141
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie FIGHT-202 vom 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)	144
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 3. Datenschnitt (15. Oktober 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)	148
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)	150
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben ab Diagnose der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 3. Datenschnitt (15. Oktober 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)	153
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben ab Datum der Diagnose der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)	155
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben ab Diagnose der Probanden mit <i>FGFR</i> GA und „Standardtherapie“ aus der Studie von Jain et al.	158
Tabelle 4-55: Ergebnisse des indirekten Vergleichs des Endpunktes Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) aus der Studien FIGHT-202 (4. Datenschnitt vom 07. April 2020) vs. Jain et al. 2018	161
Tabelle 4-56: Ergebnisse des indirekten Vergleichs des Endpunktes Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) aus der Studien FIGHT-202 (4. Datenschnitt vom 07. April 2020) vs. Jain et al. 2018 (Sensitivitätsanalyse)	162
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Objektive Ansprechrates – weitere Untersuchungen	164
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Objektive Ansprechrates in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt objektive Ansprechrate aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population und PP-Population, Kohorte A).....	168
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt objektive Ansprechrate aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population, Kohorte A+B, Kohorte B, Kohorte C) .....	170
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt objektive Ansprechrate aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population).....	174
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Ansprechens in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population, Kohorte A) .....	180
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) zum 2. Datenschnitt aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population, Kohorte A).....	182
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population, Kohorte A) .....	184
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Progressions-freies Überleben – weitere Untersuchungen.....	186
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Progressions-freies Überleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population) .....	191
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population).....	193
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt DCR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR) aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluatable-Population, Kohorte A, B und C).....	197
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung – weitere Untersuchungen.....	198



Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Dauer bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	203
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Dauer der Behandlung aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population).....	205
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	207
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	212
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30-BIL21 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	223
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	227
Tabelle 4-83: Klinisch relevante UEs .....	228
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	230
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	232
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	238
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	240
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	244
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, mit (vermuteter) Verbindung zur Behandlung, die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	248
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, mit (vermuteter) Verbindung zur Behandlung, die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und	

mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	250
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4) die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt vom 22. März 2019 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	252
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4) die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	254
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt SUEs die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	255
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt SUEs die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	256
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	258
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	259
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse von klinischer Bedeutung aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population) .....	278
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse von klinischer Bedeutung aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	282
Tabelle 4-99 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	289
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Geschlecht aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	291
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Region aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	292
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Baseline ECOG-Performance Status aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	293
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach An-/Abwesenheit metastasierte Erkrankung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	293
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Linien der vorherigen Therapien aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	295
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach FGFR2-Rearrangement-Partner aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	296

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Grad der Nierenschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A).....	297
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Grad der Leberschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	298
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Ethnie aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	298
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes DoR nach Grad der Nierenschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A).....	300
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes DoR nach Grad der Leberschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A) .....	302
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Geschlecht aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	304
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Region aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	305
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Baseline ECOG-Performance Status aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	306
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach An-/Abwesenheit metastasierte Erkrankung aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population).....	307
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Linien der vorherigen Therapie aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	308
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach <i>FGFR2</i> -Rearrangement-Partner aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	309
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Ethnie aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population) .....	310
Tabelle 4-118: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie FIGHT-202 .....	331
Tabelle 4-119: Übersicht der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs .....	336
Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	337
Tabelle 4-121: Nach Volltextreview ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM Pemigatinib .....	363
Tabelle 4-122: Nach Volltextreview ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation.....	365
Tabelle 4-123: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Pemigatinib - RCT	366
Tabelle 4-124: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Pemigatinib – weitere Untersuchungen .....	370

Tabelle 4-125: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zur Kontrollpopulation .....	372
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGHT-202 nach TREND.....	379
Tabelle 4-127: Klinisch auffällige unerwünschte Ereignisse.....	390
Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Jain et al. 2018 nach STROBE.....	399
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGHT-202 .....	406
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jain et al. 2018.....	416

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	80
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit einer Kontrollpopulation für einen indirekten Vergleich.....	97
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Kontrollpopulation für einen indirekten Vergleich.....	98
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien welche den natürlichen Krankheitsverlauf im Anwendungsgebiet von Pemigatinib untersuchen und für einen indirekten Vergleich geeignet sind.....	99
Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie FIGHT-202 .....	119
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	142
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorten A, B und C, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	142
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	145
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorten A,B und C, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom April 2020. ....	146
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A nach Ansprechen, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 15. Oktober 2019. ....	149
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	151
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 15. Oktober 2019..	154
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	156

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) von Patienten mit biliären Karzinomen und <i>FGFR</i> GAs, die entweder eine Therapie (Best Supportive Care; keine anti- <i>FGFR</i> -Therapie) oder eine anti- <i>FGFR</i> -Therapie erhalten haben aus Studie von Jain et al. 2018.....	157
Abbildung 4-17: Geschätzte Kaplan-Meier-Kurven basierend auf den Angaben zur Überlebenswahrscheinlichkeit und den Probanden unter Risiko der Kohorte A aus der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt vom 07. April 2020 (blau) vs. der Kontrollpopulation mit <i>FGFR</i> GA und Best Supportive Care (rot) aus der Studie von Jain et al. 2018 .....	159
Abbildung 4-18: Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert auf der Grundlage der IRC-Bewertung (Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019 .....	169
Abbildung 4-19: Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert auf der Grundlage der IRC-Bewertung (Kohorte B, Efficacy-Evaluable-Population) - – Datenschnitt vom 22. März 2019 .....	171
Abbildung 4-20: Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert auf der Grundlage der IRC-Bewertung (Kohorte C, Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019 .....	172
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	181
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 30. August 2019. ....	183
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	185
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Kohorten A, B und C, basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.....	192
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Kohorten A, B und C, basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.....	194
Abbildung 4-26: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 1), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	201
Abbildung 4-27: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 2), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	201
Abbildung 4-28: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 3), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	202

Abbildung 4-29: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 4), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	203
Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung zu Baseline über die Zeit im EORTC QLQ-BIL21 in der Kohorte A nach Ansprechen (Best Overall Response) – Skala Schmerz (Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019 .....	219
Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung von Baseline im EORTC QLQ-BIL21 über die Zeit in der Kohorte A nach Ansprechen (Best Overall Response) – Skala Angst (Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019 .....	220
Abbildung 4-32: Mittlere Veränderung von Baseline im EORTC QLQ-BIL21 über die Zeit in der Kohorte A nach Ansprechen (Best Overall Response) – Skala Essen (Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019 .....	221
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	234
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	235
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad 3 oder höher, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	236
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis welches zum Abbruch führte, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	237
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	262
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität von $\geq$ Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	262
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	263
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität von $\geq$ Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	264
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Hyperphosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	266
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Hyperphosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	266

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	268
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie von $\geq$ Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	269
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	270
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie von $\geq$ Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	271
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	273
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung von $\geq$ Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	274
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	275
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung von $\geq$ Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020. ....	276
Abbildung 4-51: Objektive Ansprechrate (ORR) auf der Grundlage der IRC-Bewertung nach RECIST v1.1 nach Subgruppe (Kohorte A, Efficacy Evaluable Population) .....	291
Abbildung 4-52: Duration of Response nach Subgruppe Grad der Nierenschädigung und Grad der Leberschädigung (Kohorte A, Efficacy Evaluable Population).....	300
Abbildung 4-53: Progressionsfreies Überleben auf der Grundlage der IRC-Bewertung nach Subgruppe (Kohorte A, Efficacy Evaluable Population) .....	303
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Alter, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	311
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Ethnie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	312
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Region, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	313



Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe ECOG-Status, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.....	314
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe An-/Abwesenheit metastasierte Erkrankung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	315
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe vorherige Therapielinien, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	316
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe FGFR2-Rearrangementpartner, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	317
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Grad der Nierenschädigung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	318
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Geschlecht, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	319
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach Subgruppe ECOG-Status, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	320
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE $\geq$ Grad 3 Ereignis nach Subgruppe Geschlecht, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.....	321
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE $\geq$ Grad 3 Ereignis nach Subgruppe ECOG-Status, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.....	322
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE $\geq$ Grad 3 Ereignis nach Subgruppe An-/Abwesenheit metastatische Erkrankung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	323
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE $\geq$ Grad 3 Ereignis nach Subgruppe FGFR2-Rearrangementpartner, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	324
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE $\geq$ Grad 3 Ereignis nach Subgruppe Grad der Nierenschädigung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019. ....	325
Abbildung 4-69: Flow-Diagramm der Studie FIGHT-202 nach CONSORT 2010 zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 .....	397
Abbildung 4-70: Flow-Diagramm der Studie FIGHT-202 nach CONSORT 2010 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 .....	398

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AECI	Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
BMI	Body Mass Index
BSC	Best supportive care
CCA	Cholangiokarzinom
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	Vollständiges Ansprechen (complete response)
CT	Computertomographie
CTA	Clinical trial assay
DCR	Krankheitskontrollrate (disease control rate)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (disease free survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
eCRF	Electronic case report form
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
5-FU	5-Fluoruracil
GA	Genomische Aberration

HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
iCCA	intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRC	Independent Review Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Nicht verfügbar
NE	Nicht ermittelbar
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
ORR	Objektive Ansprechrage (objective response rate)
OS1	Gesamtüberleben ab Diagnose
OS2	Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes
PD	Progressive Erkrankung (progressive disease)
PFS	Progressions-freies Überleben
PP	Per Protocol
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Einmal täglich
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch

SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOK	System Organ Klasse nach MedDRA
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TNM	Tumor Node Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
zbAM	zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

##### Fragestellung

Ziel in diesem Dossier ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Pemazyre® (Pemigatinib) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen 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, zu bestimmen [1].

Pemigatinib wurde am 24. August 2018 in der Indikation biliäres Karzinom die Orphan Drug Designation (EU/3/18/2066) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zuerkannt [2] und der Orphan Drug Status mit der Zulassung bestätigt [3, 4]. Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln mit Orphan Drug Status durch die Zulassung als belegt.

##### Datenquellen

Im Falle von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden sind die Zulassungsstudien relevant für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens [5]. Für Pemigatinib wird ein umfassendes Studienprogramm in der Indikation 1st- und 2nd-line Therapie des Cholangiokarzinoms mit *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements durchgeführt.

- **FIGHT-202:** Eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Bewertung der 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 [6].
- **FIGHT-302:** Eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib gegenüber Gemcitabin plus Cisplatin-Chemotherapie bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Rearrangements.
- **FIGHT-101:** Eine Phase-1/2-, Open-Label-, Dosis-Eskalations-, Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie zu Pemigatinib bei Probanden mit fortgeschrittenen Malignomen.

Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pemigatinib erfolgt basierend auf der pivotalen Phase II Studie FIGHT-202, welche die Zielpopulation der zugelassenen Indikation einschließt: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder/metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist [1, 6].

Die umfassende bibliographische Recherche und die Recherche in Studienregistern identifizierten keine weiteren relevanten Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Aus der Zulassungsstudie erfolgt die umfassende Darstellung des initialen Datenschnitts vom 22. März 2019 (Interimsanalyse), welcher Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens war [4]. 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 [7, 8].

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 [9].

#### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie FIGHT-202 maßgeblich herangezogen. Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist aufgrund des Orphan Drug Status nicht zu benennen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens dennoch im Vergleich gegenüber einer Kontrollpopulation bewerten zu können, wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber einer historischen Kontrollpopulation berechnet und im vorliegenden Dossier präsentiert. Die Auswahl der Studie für den Vergleich erfolgt basierend auf einer umfassenden Literaturrecherche gefolgt von einem Selektionsprozess, welcher prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien nach dem PICOS Schema berücksichtigt.

**Population:** Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom mit genomischen Aberrationen im *FGFR*, die mindestens eine Linie Chemotherapie erhalten haben.

**Intervention:** Pemigatinib im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung

**Komparator:** Alle Therapien, die unter den vom G-BA definierten Begriff „Best Supportive Care“ (BSC) fallen. BSC beschreibt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. Dazu gehört u. a. eine anti-neoplastische Therapie. Experimentelle Therapien ohne Zulassung werden explizit ausgeschlossen [10].

**Endpunkte:** Es musste mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet werden.

**Studientyp:** Als relevant bewertet werden randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), nicht randomisierte, kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien von ausreichender Dauer zur Beurteilung der Wirksamkeit. Voraussetzung ist außerdem das Vorliegen der Studiendaten in geeigneter Form (Volltextpublikation, Studienbericht, Studienregisterdaten). Publikationen, die ausschließlich als Abstract vorliegen, werden nicht berücksichtigt.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Das Design und die Methodik der beiden für den indirekten Vergleich verwendeten Studien FIGHT-202 und Jain et al. 2018 wird basierend auf den Vorgaben der Dossievorlage nach den Kriterien der Berichterstattung für nicht-randomisierte Studien nach TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design) bzw. Beobachtungsstudien nach STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) beschrieben. Basierend auf der umfassenden systematischen Recherche handelt sich jeweils um die beste verfügbare Evidenz.

Die Bewertung des Verzerrungspotential der beiden eingeschlossenen Studien wird jeweils auf Studien- und Endpunktebene durchgeführt und in den vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert. Beide Studien werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da es sich um nicht-randomisierte, offene Studien handelt. Dennoch kann in Einzelfällen auch bei Studien mit niedriger Qualität eine hohe Ergebnissicherheit einzelner patientenrelevanter Endpunkte vorliegen, insbesondere, wenn es sich um den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) handelt, der im indirekten Vergleich betrachtet worden ist [11].

Die Studienergebnisse von FIGHT-202 werden detailliert für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Es wird der initiale Datenschnitt (22. März 2019), der auch Gegenstand der Zulassung war, sowie die jeweils aktuellen Datenschnitte zur Wirksamkeit und Sicherheit (2. Datenschnitt zum 30. August 2019, 3. Datenschnitt zum 15. Oktober 2019 und 4. Datenschnitt zum 07. April 2020) berichtet [7, 8].

Für den indirekten Vergleich wurde mittels einer umfassenden systematischen Literaturrecherche die Studie von Jain et al. 2018 identifiziert, welche den natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit biliären Karzinomen und bekannten Status des *FGFR* untersucht [9].

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und die Validität des betrachteten Endpunktes Gesamtüberleben wird geprüft und diskutiert. Die Vergleichbarkeit der Studien wird ebenfalls detailliert analysiert und diskutiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Zur Berechnung des indirekten Vergleichs wird auf Basis der berichteten Daten aus der Studie von Jain et al. 2018 wie folgt vorgegangen. In dieser Studie werden OS-Daten und eine Kaplan-Meier-Analyse von Patienten berichtet, die eine *FGFR*-GA aufweisen und eine der verfügbaren



Behandlungsoptionen (ausgenommen anti-FGFR Therapie) erhalten haben [9]. Diese Daten werden für den indirekten Vergleich berücksichtigt, da sie der vom G-BA definierten zVT „Best Supportive Care“ entsprechen. Für den indirekten Vergleich des Endpunktes OS wird das Hazard Ratio der Behandlung mit Pemigatinib im Vergleich zur Kontrollpopulation von Jain et al. 2018 berechnet. Da keine patientenindividuellen Daten der Studie von Jain et al. vorliegen, wird das Hazard Ratio (HR) nach Tierney et al. 2007, Methode 11, zur Extraktion von Hazard Ratios aus Kaplan-Meier-Diagrammen berechnet [12]. Grundlage dieser Analyse bilden die Überlebenswahrscheinlichkeiten und die ausgewiesenen Personen unter Risiko aus den Kaplan-Meier-Analysen und so das HR nach Tierney et al. 2007 berechnet [12].

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der pivotalen Studie FIGHT-202 sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie FIGHT-202

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A FGFR2- Rearrangements  (N = 107) <sup>1</sup>	Kohorte B Andere FGF/FGFR- Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen  (N = 18) <sup>1</sup>
<b>Mortalität</b>			
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) <sup>1</sup>	6,70 (2,10, 10,55)	3,98 (1,97, 4,60) <sup>1</sup>
<b>Morbidität</b>			
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) <sup>1</sup>	0 (0,0)	0 (0,0) <sup>1</sup>
95 % KI	27,94, 46,86 <sup>1</sup>	0,00, 16,84	0,00 19,51 <sup>1</sup>
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) <sup>1</sup>	NE	NE <sup>1</sup>
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) <sup>1</sup>	2,10 (1,18, 4,86)	1,51 (1,38, 1,84) <sup>1</sup>
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
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) <sup>1</sup>			
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)
<b>HRQoL</b>			
EORTC-BIL21 (1. Datenschnitt 22. März 2019), Veränderung zu Baseline in % (STD) <sup>2</sup>			
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
<b>Unerwünschte Ereignisse, (1. Datenschnitt 22. März 2019)</b>			
<b>Probanden mit ..., n (%)</b>			
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)
<b>Unerwünschte Ereignisse, (4. Datenschnitt 07. April 2020)<sup>1</sup></b>			
<b>Probanden mit ..., n (%)</b>			
TEAE	108 (100,0) <sup>1</sup>	20 (100,0)	17 (100,0) <sup>1</sup>
TEAE, behandlungsbezogene	102 (94,4) <sup>1</sup>	17 (85,0)	14 (82,4) <sup>1</sup>
TEAE, schwerwiegende (SUE)	46 (42,6) <sup>1</sup>	10 (50,0)	12 (70,6) <sup>1</sup>
TEAE, schwerwiegende (SUE), behandlungsbezogene	4 (3,7) <sup>1</sup>	2 (10,0)	0 (0,0) <sup>1</sup>
TEAE, CTCAE-Grad $\geq 3$	72 (66,7) <sup>1</sup>	15 (75,0)	13 (76,5) <sup>1</sup>
TEAE welches zum Abbruch führte	7 (6,5) <sup>1</sup>	3 (15,0)	5 (29,4) <sup>1</sup>
<p>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;</p> <p><sup>1</sup> 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 <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p> <p><sup>2</sup> Ein niedriger Score in der Symptomskala indiziert ein geringes Niveau der Symptome.</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen.</p> <p>Hinweis 2: Behandlungsbezogene TEAEs waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt als im Zusammenhang stehend oder mit einer fehlenden Kausalität beurteilt wurden.</p>			

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,  $\geq 30$  %-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 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 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 Therapie mit Pemigatinib führt bei Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements (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 [13]. 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 [14].

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UEs) ergeben sich unter Therapie mit Pemigatinib keine relevanten Sicherheitsbedenken. Über alle Kohorten der Studie FIGHT-202 hinweg war 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 [15, 16]. 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 [16].

Tabelle 4-2: 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) <sup>cc</sup> – <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			

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).

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Zusammenfassend 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 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 zumeist von geringem Schweregrad und zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen.

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 von Incyte 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 HR = 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92) ein beträchtlicher Zusatznutzen. Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise wird, wie im Abschnitt 4.4.1 beschrieben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

In diesem Dossier ist es das Ziel, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Pemazyre® (Pemigatinib) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, welches nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, zu bestimmen [1].

Pemigatinib wurde am 24. August 2018 in der Indikation biliäres Karzinom die Orphan Drug Designation (EU/3/18/2066) von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zuerkannt [2] und der Orphan Drug Status mit der Zulassung bestätigt [3, 4]. Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln mit Orphan Drug Status durch die Zulassung als belegt. Dies gilt solange, wie der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.



## Patientenpopulation

Pemigatinib ist zugelassen in der Indikation „Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, *FGFR2*)-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist“ [1].

In der relevanten Zulassungsstudie FIGHT-202 wurden Patienten eingeschlossen mit

- diagnostiziertem fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablen Cholangiokarzinom (CCA)
- gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2)
- bekanntem *FGF/FGFR*-Status bestätigt durch ein Genomiklabor
- mindestens einer vorherigen systemischen Therapie

Somit nahmen neben Patienten mit *FGFR2*-Rearrangements auch Patienten mit anderen *FGF/FGFR* Veränderungen und ohne *FGF/FGFR*-Veränderung an der Studie teil.

Die Patienten wurden anhand ihres *FGF/FGFR2*-Status in drei Kohorten eingeteilt:

- Kohorte A: *FGFR2*-Rearrangement oder Fusion
- Kohorte B: Andere *FGF/FGFR*-Veränderung
- Kohorte C: Negativ für *FGF/FGFR*-Veränderung

In dem Dossier werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation präsentiert. Maßgeblich für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der Kohorte A, da die zugeordneten Probanden mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pemigatinib entsprechen.

## Intervention

Die Intervention umfasst die Gabe von Pemigatinib nach Angaben in der Fachinformation. Pemigatinib wird in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht, in dem jeweils für 14 Tage die Dosis 13,5 mg Pemigatinib, einmal täglich, oral selbst verabreicht wird, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause [1].

## Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug Status von Pemigatinib ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Unabhängig davon wurde auf Nachfrage durch Incyte vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgespräches, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittelnutzen-Verordnung (AM-NutzenV) und § 7 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, am 12. August 2020, Beratungsanforderung 2020-B-0153, die folgende zVT bestimmt:

- „Best Supportive Care“

Von der Geschäftsstelle wurde ausgeführt, dass die Bezeichnung „Best Supportive Care“ (BSC) die bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität umfasst. Außerdem wurde erläutert, 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 wurde weiterhin spezifiziert, dass die Strahlentherapie nicht Bestandteil der zVT ist, der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt [10].

Der medizinische Zusatznutzen für Pemigatinib gilt im relevanten Anwendungsgebiet gemäß der Zulassung als belegt, da es sich um ein Orphan Drug handelt [2, 17]. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird basierend auf den Zulassungsstudien festgestellt. Für Pemigatinib ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen [5, 17].

Um die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Pemigatinib zu bestimmen, wird die Zulassungsstudie FIGHT-202 herangezogen. Da es sich hierbei um eine einarmige Studie ohne Kontrollpopulation handelt, werden ergänzend für den klinischen Vergleich Kontrolldaten im Anwendungsgebiet von Pemigatinib herangezogen, die von Jain et al. 2018 veröffentlicht wurden [6, 9].

Von Jain et al. 2018 wurde das Gesamtüberleben von erwachsenen Patienten mit biliärem Karzinomen, die positiv für eine genomische Aberration im *FGFR*-Gen (*FGFR GA*) vs. Patienten die negativ für *FGFR GA* sind untersucht. Die Patienten unterzogen sich einer oder mehrerer Therapien zur Behandlung des Krebses. Laut Angaben von Jain et al. 2018 erhielten 90,5 % der Patienten eine Chemotherapie, 28,4 % eine Bestrahlung, 41,2 % eine Operation und 38 % eine anti-*FGFR* Therapie im Rahmen von klinischen Studien. Ausgenommen der anti-*FGFR*-Therapie handelt es sich damit um Behandlungsformen, die nach Vorgaben des G-BA unter den Begriff „BSC“ fallen [9].

Im Beratungsgespräch wurde von der Geschäftsstelle ausgeführt, dass experimentelle Therapien nicht als zVT herangezogen werden können [10].

Von Jain et al. 2018 wurden Subgruppen-Analysen der Population mit *FGFR* GA nach dem Kriterium keine anti-*FGFR*-Therapie („Standardtherapie“) vs. anti-*FGFR*-Therapie hinsichtlich des medianen OS durchgeführt. Diese Analysen werden für den Vergleich mit der Studienpopulation aus der Studie FIGHT-202 herangezogen, da sie den Vorgaben des G-BA mit „BSC“ als zVT entsprechen [9, 10].

## Endpunkte

Im Dossier werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte präsentiert:

- Gesamtüberleben
- Objektive Ansprechrate
- Dauer des Ansprechens
- Progressions-freies Überleben
- Krankheitskontrollrate
- Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung
- Gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

## Studientyp

Im Falle von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden sind die Zulassungsstudien relevant für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens [5]. Für Pemigatinib wird ein umfassendes Studienprogramm in der Indikation 1st- und 2nd-line Therapie des Cholangiokarzinoms mit *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements durchgeführt (siehe Tabelle 4-3). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pemigatinib erfolgt basierend auf der pivotalen Phase II Studie FIGHT-202, welche die Zielpopulation der zugelassenen Indikation einschließt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablen Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Rearrangements, anderen *FGF/FGFR*-Veränderungen oder ohne *FGF/FGFR2*-Veränderungen, die nach mindestens einer Linie einer systemischen Therapie, fortgeschritten sind [6].

Die Studie FIGHT-101 ist eine offene, Dosis-Eskalationsstudie der Phase 1/2 in Probanden mit refraktären, fortgeschrittenen Malignomen. Diese Studie umfasst eine heterogene Population

mit fortgeschrittenen malignen Tumoren und wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen [18]. Die aktuell noch laufende Studie FIGHT-302 umfasst als Zielpopulation Patienten mit nicht-resektabelm oder metastatischem CCA und einem *FGFR2*-Rearrangement in der ersten Therapie-Linie im Vergleich zur Standardtherapie mit Gemcitabin + Cisplatin. Die Studie wird als randomisiert kontrollierte Studie (RCT) durchgeführt. Damit werden mit Abschluss dieser Studie auch Daten aus einer RCT für Pemigatinib in der 1st-line Therapie zur Verfügung stehen [19, 20].

Zudem wird zur Bestimmung des Zusatznutzens von Pemigatinib im relevanten Anwendungsgebiet aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie FIGHT-202 ein indirekter Vergleich gegenüber den vorliegenden Studiendaten zu einer Population mit *FGFR* GAs aus der retrospektiven Studie von Jain et. al 2018 vorgenommen [9]. Die vorliegenden Daten aus Jain et al. entsprechen den Vorgaben des G-BA zur zVT „BSC“ [10].

Tabelle 4-3: Studienprogramm von Pemigatinib in der Indikation Cholangiokarzinom

Studie	Studientyp	Phase	Status	ClinicalTrials.gov
FIGHT-202 Pemigatinib bei fortgeschrittener/metastatischer oder inoperabler CCA, einschließlich Patienten mit <i>FGFR2</i> -Translokationen, bei denen mindestens eine vorherige Therapie versagt hat	Open-label, einarmig, multizentrisch	2	Laufend	NCT02924376
FIGHT-302 Pemigatinib versus Gemcitabin + Cisplatin bei inoperablem oder metastatischem CCA mit <i>FGFR2</i> -Rearrangement in der Erstlinientherapie	RCT	3	Laufend, rekrutierend	NCT03656536
FIGHT-101 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren, die progredient nach einer vorangegangenen Therapie wurden und für die keine weiteren effektiven Standardkrebstherapien mehr verfügbar waren	Open-label, Dosis-Eskalation	1/2	Laufend, rekrutierend	NCT02393248
CCA = Cholangiokarzinom ; FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie				

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in

einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

### **Patientenpopulation**

Die betrachtete Patientenpopulation entspricht der Patientenpopulation wie unter 4.2.1 beschrieben:

In der Studie FIGHT-202 wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem, inoperablen Cholangiokarzinom, die nach mindestens einer systemischen Therapie fortgeschritten sind und entweder eine *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement, eine andere *FGF/FGFR*-Veränderung oder negativ für eine *FGF/FGFR*-Veränderung waren, eingeschlossen. Die Patienten wurden entsprechend des *FGF/FGFR*-Status einer von drei Kohorten zugewiesen:

- Kohorte A: *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements (n = 107; n = 108 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020)<sup>1</sup>
- Kohorte B: Andere *FGF/FGFR*-Veränderung (n = 20)
- Kohorte C: Negativ für *FGF/FGFR*-Veränderung (n = 18; n = 17 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020)<sup>1</sup>

In dem Dossier werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation präsentiert. Relevant für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der Kohorte A, da diese dem Anwendungsgebiet von Pemigatinib entspricht.

---

<sup>1</sup> Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 waren in Kohorte A n = 108 und Kohorte C n = 17 Probanden eingeschlossen. Die veränderte Anzahl der Probanden im Vergleich zu den vorherigen Datenschnitten in den Kohorten 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.

## **Intervention und Vergleichstherapie**

Der Zusatznutzen von Pemigatinib gilt aufgrund des Orphan Drug Status von Pemigatinib basierend auf der Zulassungsstudie FIGHT-202 als belegt. Daher ist keine zVT zu benennen.

Da es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollpopulation handelt, wird zusätzlich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Best Supportive Care“ vorgenommen [10].

Um relevante Studien für den indirekten Vergleich zu identifizieren, wurden systematische Literaturrecherchen, Studienregistersuchen und Suchen auf der Website des G-BA nach Studien zu Pemigatinib sowie zu zVT (BSC) durchgeführt.

Es wurde die Studie FIGHT-202 mit der zugelassenen Dosierung von 13,5 mg Pemigatinib sowie die Studie von Jain et al. 2018 mit BSC in die Nutzenbewertung eingeschlossen [6, 9].

## **Patientenrelevante Endpunkte**

Es musste mindestens einer der unter Abschnitt 4.2.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte berichtet sein, damit eine Studie in den Studienpool eingeschlossen wurde.

## **Studientyp**

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden folgende Studientypen berücksichtigt:

- Randomisiert kontrollierte Studie
- Kontrollierte klinische Studie
- Unkontrollierte, einarmige Studie
- Beobachtungsstudie

## **Studiendauer**

Es wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, die für einen Vergleich mit der Studie FIGHT-202 in Frage kommen. Kurzzeitstudien, die zur Dosisfindung dienen, wurden als nicht geeignet betrachtet und aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Pemigatinib im Vergleich zur zVT sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pemigatinib für einen indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit genomischen Abberationen im <i>FGFR</i> , die nach mindestens einer systemischen Therapie fortgeschritten sind	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• Schwangere Patienten</li> <li>• Tiermodelle</li> <li>• Abweichende Indikation</li> </ul>
2	Intervention	für das zbAM: Pemigatinib für die zVT: Im Rahmen von einer Best Supportive Care Therapie - bestmögliche patientenindividuell optimierte Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. Eingeschlossen sind anti-neoplastische Therapien	für das zbAM: Abweichende Intervention für die zVT: experimentelle Therapien ohne Zulassung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• HRQoL</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
5	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierte kontrollierte Studien</li> <li>• Kontrollierte klinische Studien</li> <li>• Unkontrollierte, einarmige klinische Studien</li> <li>• Beobachtungsstudie</li> </ul>	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Beobachtungsdauer muss zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit geeignet sein	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung: ungeeignete Beobachtungsdauer für den Vergleich
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des STROBE / TREND / CONSORT-Statements genügt</li> <li>• enthaltene relevante Primärdaten für die</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</li> </ul>

		Beantwortung der Dossierfragestellung	
E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie; STROBE = Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology; TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt



werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### **Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Die Recherche diente zur Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, welche zur Nutzenbewertung bezüglich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung herangezogen werden können. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben können Anhang 4-A entnommen werden.

Es wurde zuerst eine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 01.03.2021 durchgeführt. In der Recherche wurde die einarmige, offene Studie FIGHT-202 zu Pemigatinib im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert, die für die Nutzenbewertung in Betracht kommt. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentiert.

### **Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation**

Für die Nutzenbewertung von Pemigatinib werden aufgrund des Orphan Drug Status die Zulassungsstudien maßgeblich herangezogen. Eine zVT ist nicht zu benennen.

Um ergänzende Daten zur Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vorzulegen, wurde zusätzlich zur Studie FIGHT-202 eine Kontrollpopulation für einen indirekten Vergleich herangezogen. Die Recherche nach Studien mit einer Kontrollpopulation, die für einen indirekten Vergleich in Frage kommen, wurde am 01.03.2021 durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die

vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben können Anhang 4-A entnommen werden.

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) am 01.03.2021 für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) Pemigatinib durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst und die Ergebnisse sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

Die Suche nach Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich erfolgte in den gleichen Datenbanken und auf die gleiche Weise wie für das zbAM und wurde am 01.03.2021 durchgeführt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA**

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche(n) auf der Website des G-BA wurde am 01.03.2021 mittels des Suchfelds nach dem zbAM und nach Studien für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Die Suche nach Studien mit dem zbAM wurde mit den Stichwörtern Pemigatinib und INCB054828 durchgeführt. Die Suche ergab keine Treffer.

Die Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation erfolgte mit den Stichwörtern FGFR und Cholangiokarzinom. Die Suche ergab einen Treffer, der nicht relevant für die Bewertung war.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Ergebnisse der Studienregistersuche und der Suche in Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext erneut von zwei Prüfern begutachtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Das Verzerrungspotential der Endpunkte der zur Darstellung und Quantifizierung herangezogenen Studien wurde sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch analysiert.

#### Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- zeitliche Parallelität der Gruppen
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

#### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-

---

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die zur Bewertung eingeschlossene pivotale Studie zu Pemigatinib wurde basierend auf den Vorgaben des G-BA aufgrund des nicht randomisierten, offenen Designs entsprechend den Items 2 bis 22 des TREND-Statements in Anhang 4-E beschrieben. Die Beschreibung enthält Informationen zum Studienziel (Items 1-2), den Methoden (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, statistische Methoden; Item 3-11), den Resultaten (Flow-Charts zum Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung; Items 12-19) und zur Diskussion (Items 20-22).

Für die Vergleichspopulation aus der Studie von Jain et. al 2018 wurde aufgrund des Studiendesigns einer retrospektiven Beobachtungsstudie eine Beschreibung mit den Items 3-13 des STROBE-Statements vorgenommen (siehe Anhang 4-E). Die Beschreibung enthält Informationen zum Studienziel (Item 3), den Methoden (Item 4-11; Design, Setting/Rahmen der Studie, Teilnehmer, Einschlusskriterien, Variablen, Zielkriterien, Datenquellen/Messmethoden, Bias) den statistischen Methoden; (Item 12) und den Resultaten (Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung; Item 13).

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien*

---

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Folgende Patientencharakteristika werden in der relevanten Studie FIGHT-202 zu Pemigatinib berichtet:

- Alter und Altersgruppe (Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnie (Indianer/Alaska Ureinwohner, Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Weiß, Andere)
- Region (Nordamerika, Europa oder Rest der Welt)
- Body Mass Index (BMI in kg/m<sup>2</sup>)
- ECOG-Status zu Baseline (Grad 0-3)
- Grad der Leber- und Nierenfunktionsstörung zu Baseline (Normal bis Schwer)
- Krankheitscharakteristika wie folgt:
  - o Diagnose: CCA-Lokalisation; Zeit seit Diagnose (Jahre)
  - o Aktuelle TNM-Lokalisation
  - o Vorangegangene Therapien (Anzahl vorheriger systemischer Therapien, vorherige Operation und Radiotherapie)
  - o Anamnese mit chronischer Hepatitis B

Für die berücksichtigte Studie der Kontrollpopulation aus der Publikation von Jain et al. 2018 wurden diese Patientencharakteristika – wenn berichtet – ebenso dargestellt.

## **Endpunkte**

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.



### *Mortalität*

- Gesamtüberleben (overall survival, OS)

### *Morbidität*

- Objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR)
- Dauer des Ansprechens (duration of response, DoR)
- Progressions-freies Überleben (progression free survival, PFS)
- Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR)
- Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21

### *Verträglichkeit*

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Gesamtrate der UE
  - Gesamtrate der UE nach Schweregrad (CTCAE-Grade 1, 2, 3 und 4)
  - Gesamtrate schwerwiegende UE (SUE)
  - Gesamtrate der UE, die zum Abbruch führen inklusive Abbruchgrund auf SOK/PT-Ebene
  - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach SOC und PT, falls
    - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
    - Schwere UE  $\geq$  CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
    - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
    - A priori definierte UE von klinischem Interesse; jeweils gesamt und therapieassoziiert sowie nach CTCAE-Grad 3 und 4

- Gesamtrate der behandlungsbedingten UE, sowie behandlungsbedingte UE nach SOK und PT-Ebene

## **Wirksamkeitsendpunkte aus der Kategorie Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (overall survival, OS)***

#### *Operationalisierung*

In der Studie FIGHT-202 wurde das Gesamtüberleben (OS, overall survival) als sekundäres Zielkriterium definiert. Das OS war definiert als die Zeitspanne vom Beginn der Studienmedikation (Tag 1) bis zum Eintritt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Probanden, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben sind, werden zum letzten nachweislichen Lebensdatum zensiert. Laut Studienprotokoll wird der Kaplan-Meier-Schätzer des mittleren OS mit einem 95 %-igen KI berechnet. Die OS-Analyse wurde basierend auf der Efficacy-Evaluable Population durchgeführt; jeweils für die Kohorten A, B und C.

#### *Validität*

Nach Vorgaben der EMA ist das Überleben nicht nur aus klinischer, sondern auch aus methodischer Sicht der bei weitem überzeugendste Endpunkt in klinischen Studien bei onkologischen Patienten [21]. Die Operationalisierung des Endpunktes entspricht den Leitlinien der EMA für Anti-Krebs Therapien; dieser wird von der EMA als „time from randomisation to death from any cause“ definiert [21].

Die Bewertung des Gesamtüberlebens ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen messbar. Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Die Prognose eines rezidierten oder refraktären, fortgeschrittenen/metastasiertem, inoperablen Cholangiokarzinoms ist sehr schlecht. Die Patienten überleben nach 2nd-line Chemotherapie im Median zwischen 6 - 13 Monaten [22-24]. Epidemiologische Daten aus Deutschland zeigen eine relative 5-Jahresüberlebensrate von 13 % für das iCCA [25]. Eine detaillierte Betrachtung nach Stadium zeigt laut RKI für das fortgeschrittene Stadium IV eine deutlich schlechtere 5-Jahresüberlebensrate von 2 % (C22.0 Leberkarzinom + iCCA) [26]. Die meisten Patienten werden aber aufgrund des langen symptomlosen Verlaufs der Erkrankung erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [26, 27]. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine hohe Relevanz für den Patienten.

Zudem ist laut § 2 Abs. 3 der AMNutzenV der Endpunkt Mortalität generell als patientenrelevant eingestuft [5, 17]. Daher ist aus der Sicht des pU die Patientenrelevanz des Endpunktes Gesamtüberleben gegeben.

## Wirksamkeitsendpunkte aus der Kategorie Morbidität

### **Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR)**

#### *Operationalisierung*

Als primärer Endpunkt in FIGHT-202 wurde die objektive Ansprechrate (ORR), nach Bewertung durch ein IRC (unabhängiges zentrales radiologisches Prüfungskomitee; *Independent Review Committee*), in Probanden der Kohorte A (mit *FGFR2*-Translokationen) definiert. Die ORR nach IRC Bewertung in Kohorte A+B, Kohorte B sowie Kohorte C war als sekundärer Endpunkt festgelegt.

Die ORR war definiert als Anteil der Probanden mit dem besten Ansprechen, d. h. derjenigen, die ein vollständiges Ansprechen (CR; Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen (PR;  $\geq 30\%$  Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen), bewertet durch ein IRC basierend auf den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) Kriterien, zeigten. Die Probanden werden als objektive Responder betrachtet, wenn sie bei einer Post-Baseline Visite vor der ersten Progression (PD, *progressive disease*) insgesamt das beste Ergebnis bezüglich CR oder PR erzielen.

Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) ist das beste Gesamtansprechen definiert als das beste Ansprechen, welches Post-Baseline vor und einschließlich der ersten PD erhoben wurde, und zwar in der Reihenfolge CR, PR, SD (stabile Erkrankung, *stable disease*), PD und NE (Nicht ermittelbar). Das beste Gesamtansprechen von CR oder PR musste bestätigt werden entsprechend der Methodik in der Independent Central Review Charter (ICRS). Im Falle von SD müssen die Messungen die SD-Kriterien mindestens einmal nach dem Datum der ersten Dosis in einem Mindestabstand von 39 Tagen erfüllen. Probanden, die dieses Kriterium nicht erfüllen, haben das beste Gesamtansprechen auf PD, wenn die nächste verfügbare Bewertung PD ergibt oder NE, wenn keine zusätzliche Bewertung verfügbar ist.

In der Studie FIGHT-202 erfolgte die objektive Beurteilung des Tumor Status zur Wirksamkeitsbeurteilung zum Screening (Baseline-Scan) und im Zeitraum während der ersten 2 Zyklen (d. h. alle 6 Wochen) und anschließend nach jeweils 3 Zyklen (d. h. alle 9 Wochen) und zum Ende der Studie (wenn anwendbar). Bei Probanden, die die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, ihren Krankheitsstatus mittels Röntgen-Bildgebung bis

- 1) zum Beginn einer neuen Krebstherapie,

- 2) zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung,
- 3) zum Tod oder
- 4) zum Ende der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt,

weiter zu überwachen. Zur Beurteilung des Tumor Status wurde die nach RECIST v1.1 empfohlene Methode für die Beurteilung der Tumorlast, einem CT-Scan inklusive Erfassung des Thorax, des Abdomens und des Beckens, verwendet [28]. Alternative Methoden (z. B. Magnetresonanztomographie [MRT]) konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes eine Computertomographie (CT)-Scan ersetzen, vorausgesetzt, dass dieselbe Methode während der gesamten Studie verwendet wurde und mit RECIST v1.1 übereinstimmen.

### *Patientenrelevanz und Validierung*

Die ORR ist ein Maß zur Kontrolle des Tumorwachstums. Das objektive Ansprechen eines Tumors ist eng mit der Progression verknüpft und ermöglicht die schnelle und effektive Beurteilung des Behandlungseffektes. Damit ist die Erfassung der ORR entscheidend für die Behandlung des Patienten, da bei einer Progression regelhaft die Behandlung abgebrochen wird und die Entscheidung über eine Folgetherapie getroffen wird. Die ORR ist als patientenrelevant einzustufen, da die Erfassung des Tumorwachstums sich unmittelbar auf den Patienten in Form eines Beginns einer Folgetherapie auswirkt.

Die EMA beurteilt die ORR, erfasst mittels RECIST-Kriterien als adäquaten Parameter zur Erfassung der Aktivität von zytotoxischen Anti-Krebs Wirkstoffen [21].

Im Vergleich zum Endpunkt Overall Survival erlaubt die ORR die Beurteilung der Wirksamkeit auch in kleineren Kohorten und einarmigen Studien. Damit kann die Wirksamkeit eines Studienmedikamentes auch für seltene Erkrankungen erfolgen, in denen meist kleine Patientenzahlen und kein Behandlungsstandard existiert [29, 30]. Mit Erfassung der ORR kann daher bereits ein Fortschritt in der Behandlung dokumentiert werden. Auch zeigt sich, dass die ORR mit dem OS in der Zweitlinientherapie des CCA korreliert. Lamarca et al 2014 zeigte, basierend auf 12 Phase II Studien mit Zweitlinientherapie des CCA, eine positive Korrelation der beiden Endpunkte ( $p = 0,003$ ) [23]. Diese Analyse wurde von Ying et. al 2019 bestätigt. In diesem systematischen Review von 36 Kohorten zu systemischen 2nd-line Therapien war die Korrelation zwischen ORR und dem medianen OS mit  $r = 0,40$  hoch und statistisch signifikant ( $p = 0,0176$ ) [13].

### ***Endpunkt Dauer des Ansprechens (duration of response, DoR)***

#### *Operationalisierung*

Die DoR wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie FIGHT-202 erhoben und war bei objektiven Respondern definiert als die Zeit vom ersten CR oder PR basierend auf RECIST

v1.1 erreicht, bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression auf der Basis von RECIST v1.1 oder bis zum Tod.

### *Validierung*

Die DoR wurde nur bei objektiven Respondern, basierend auf der Bewertung des Tumors durch ein unabhängiges IRC nach RECISTv1.1-Kriterien, erhoben. Die Bewertung anhand der RECISTv1.1-Kriterien gilt gemäß EMA als etablierte, valide und objektive Methode, welche eine Standardisierung der Bewertung ermöglicht [21]. Die Standardisierung und objektive Bewertung garantieren die Validität des Endpunktes.

### *Patientenrelevanz*

Nach Angaben der DGHO ist die Rückbildung einer Erkrankung für onkologische Patienten das erste Therapieziel. Sie ist auch Voraussetzung für ein langes progressionsfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben einschließlich Heilung [31]. Die Erfassung der DoR ist damit als patientenrelevant einzustufen.

## ***Endpunkt Progressions-freies Überleben (PFS)***

### *Operationalisierung*

PFS war in der Studie FIGHT-202 definiert als die Zeit vom ersten Tag der Einnahme der Studiendosis bis zum vorzeitigen Tod oder Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST v1.1, wie sie vom ICR beurteilt wird. Das Datum der Progression wird definiert als der Zeitpunkt des ersten dokumentierten Fortschreitens.

PFS wurde in der Studie FIGHT-202 als sekundärer Endpunkt für die Kohorten A, B und C definiert. Die statistische Analyse wurde gemäß SAP basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population durchgeführt. Es wurden die Anzahl der Probanden, die progredient oder gestorben sind, und die Anzahl der zensierten Probanden zusammengefasst. Die Zensierung des PFS erfolgt nach FDA-Richtlinien.

### *Validierung & Patientenrelevanz*

Der Endpunkt PFS wird neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als ein valider primärer Endpunkt für klinische Studien bei onkologischen Patienten ausgewiesen, da ein verlängertes PFS generell einen Nutzen für den Patienten aufweist [21] [32]. In der Guideline-Revision des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) wird die klinische Relevanz und die Patientenrelevanz des PFS von der Scientific Advisory Group damit begründet, dass die Bedeutung des Hinauszögerns oder einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, für den Patienten gegeben ist [14].

Der Endpunkt wurde in der Studie FIGHT-202 wie von der EMA empfohlen definiert und anhand von etablierten objektiven Kriterien (z. B. RECIST) durch ein unabhängiges radiologisches Prüfkomitee bewertet [32]. Daher ist eine objektive, unabhängige Bewertung der Krankheitsprogression aufgrund der Nutzung bildgebender Verfahren und standardisierter Methoden sichergestellt. Da es sich bei PFS per Definitionem um einen kombinierten Endpunkt aus unterschiedlichen Ereignissen handelt (z. B. neue Läsionen, Tod) wird von der EMA empfohlen, separate Analysen für die unterschiedlichen Ereignisse vorzunehmen und diese darzustellen [32]. Diesem Vorgehen wurde in der Studie FIGHT-202 gefolgt [33].

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) beschreibt PFS als einen Endpunkt bei Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung, welcher gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit den Vorteil eines früheren Ergebnisses und der geringeren Beeinflussung durch spätere Verzerrungen wie geplanter Behandlungswechsel oder andere Formen der Postprogressionstherapie aufweist. Zudem kann PFS als Surrogat für die Mortalität dienen [31].

Lamarca et al. 2014 zeigten, dass PFS in der 2nd-line Chemotherapie von fortgeschrittenen biliären Karzinomen stark mit dem OS korreliert. Die Forschergruppe untersuchte die Korrelation des OS und PFS basierend auf einer Meta-Analyse von 22 Studien (Phase II Studien und retrospektive Analysen) mit 2nd-line Therapie von fortgeschrittenen biliären Karzinomen. Die Analyse zeigte, dass zwischen dem OS und dem PFS eine statistisch signifikante Korrelation mit  $r = 0,54$  ( $p = 0,01$ ) besteht. Auch bei alleiniger Betrachtung der Phase II Studien bestätigte sich dieses Ergebnis mit einer statistisch signifikanten Korrelation von  $0,61$  ( $p = 0,04$ ) [23]. Die zuletzt veröffentlichte Meta-Analyse von 36 Kohortenstudien zur systemischen 2nd-line Therapie von Ying et al. 2019 bestätigt das Ergebnis von Lamarca et al. 2014 mit einer signifikanten Korrelation des PFS zum medianen OS ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,0003$ ) [13].

Die starke Korrelation von PFS und Überleben konnte auch in einer Analyse von Eckel und Schmid gezeigt werden, welche in einer gepoolten Analyse die First-Line Chemotherapie von fortgeschrittenen biliären Karzinomen untersuchten [34]. Zudem wurde mittels einer multivariaten Analyse das PFS, neben dem ECOG-Performance-Status, einer vorherigen Operation des Primärtumors und eines niedrigen CA19.9-Spiegels, als ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Überlebensdauer nach 1st-line Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem biliären Karzinom identifiziert. Patienten mit einem PFS  $\geq 6$  Monate wiesen eine signifikante Assoziation mit einem verlängerten Überleben auf ( $p = 0,027$ ; Hazard Ratio [HR] =  $0,633$ ) [35].

PFS wird als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft, da das Herausögern der Krankheitsprogression sowie der assoziierten Symptome und der folglich gegebenen Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie aufgrund der damit einhergehenden schwerwiegenden Nebenwirkungen einer weiteren Chemotherapie von hoher Relevanz für den Patienten ist.

### ***Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR)***

#### *Operationalisierung*

Die DCR ist in der Studie FIGHT-202 definiert als der Anteil der Probanden mit der besten Antwort auf CR, PR oder SD auf Basis von RECIST v1.1, bewertet und bestätigt durch ein IRC. Die DCR wurde als sekundärer Endpunkt für die Kohorten A, B und C definiert.

#### *Validierung*

Die Bestimmung der DCR basierte auf der Bewertung des Tumoransprechens mittels der validierten, etablierten und von der EMA akzeptierten Kriterien nach RECIST v1.1 [21]. Die Bewertung des Tumors erfolgte durch ein IRC, was die unabhängige Beurteilung sicherstellte. Daher ist von der Validität des Endpunktes auszugehen.

#### *Patientenrelevanz*

Die DCR ist neben der ORR ein Maß zur Kontrolle des Tumorwachstums. Neben dem CR und PR wird bei der DCR auch die SD berücksichtigt. Nach den RECIST-Kriterien liegt eine SD vor, wenn weder das Schrumpfen eines Tumors einem PR noch das Wachstum einer PD zugeordnet werden kann [28]. Das Ansprechen eines Tumors und die Stabilisierung der Erkrankung sind eng mit einer Progression verknüpft. Die effektive Tumorkontrolle ist mit dem Verzögern der Progression verbunden und hat aufgrund der Vermeidung von krankheitsbezogenen Symptomen und der Nebenwirkungen möglicher Folgetherapien eine direkte Relevanz für den Patienten. Insbesondere in der palliativen Therapie ist das Erreichen einer SD von hoher Relevanz für den Patienten, da eine Aussicht auf Heilung nicht mehr besteht.

## **Wirksamkeitsendpunkte aus der Kategorie Lebensqualität**

### ***Endpunkt Lebensqualität***

#### *Operationalisierung*

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgte mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 und wurde als explorativer Endpunkt definiert. Der BIL21 wurde nur an Probanden in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea ausgegeben.

Für die Kohorten A, B und C wurden die Messungen und Veränderungen zwischen Baseline bis zu jeder Studienvsiste für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 deskriptiv zusammengefasst. Die Analyse basierte auf der Efficacy-Evaluable Population.

### *Validierung*

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und eine globale Skala zum Gesundheitszustand/Lebensqualität. Zusätzlich ermöglicht der Fragebogen die Betrachtung von Einzelitems zu Symptomen [36]. Je nach Typ des Karzinoms unterscheiden sich die Symptome, Behandlungen und die Prognose. Daher existieren verschiedene Module zur Entitätsspezifischen Erfassung der Lebensqualität [37].

Friend et al. 2011 entwickelten basierend auf den Leitlinien der EORTC ein Modul zur Erfassung der HRQoL in CCA und Gallenblasenkarzinom, den EORTC QLQ-BIL-21. Der EORTC QLQ-BIL-21 besteht aus 21 Fragen: 3 Einzelitems und 18 Items, die in 5 Skalen gruppiert sind:

1. Esssymptome (4 Items),
2. Gelbsuchtsymptome (3 Items),
3. Müdigkeit (3 Items),
4. Schmerzsymptome (4 Items)
5. Angstsymptome (4 Items)
6. Nebenwirkungen der Behandlung (1 Item)
7. Schwierigkeiten mit Drainagebeuteln/Schläuchen (1 Item)
8. Bedenken bezüglich Gewichtsverlustes (1 Item).

Das Format der Antworten ist eine vierstufige Likert-Skala [37].

Die Validierung des Fragebogens wurde von Kaupp-Roberts et al. 2015 mittels einer multizentrischen Phase 4 Studie vorgenommen. In der Studie wurden 172 Patienten mit CCA und 91 Patienten mit Gallenblasenkrebs rekrutiert und gebeten, den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL-21 zu Baseline (1 Monat vor Therapiebeginn) und nach 2 Monaten Behandlung auszufüllen. Anschließend wurden die psychometrischen Eigenschaften der Reliabilität, Validität, Skalenstruktur und Ansprechen auf Veränderungen analysiert. Für die Analysen standen die Fragebögen von 188 Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine robuste Reliabilität und Validität des Fragebogens EORTC QLQ-BIL-21 für die Population der Patienten mit CCA und Gallenblasenkarzinom. Es wurde ein Cronbachs- $\alpha$  von mehr als dem Grenzwert von 0,7 für alle Skalen (Spanne 0,71-0,87) ermittelt. Der QLQ-C30-Fragebogen verhielt sich in dieser Population etwas anders; zwei Skalen überschritten das Minimum von 0,70. Die Analyse der Test-Retest-Variabilität zeigte für alle Items des QLQ-BIL21 eine Intraklassen-Korrelationen (ICC)  $> 0,8$ , während die Items



des QLQ-C30 Skalen zwischen 0,52 und 0,92 lagen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der QLQ-BIL21-Fragebogen in dieser Patientenpopulation gegebenenfalls zusätzlich zum QLQ-C30-Fragebogen benötigt wird. Die Analyse hinsichtlich der Konstrukt-Validität mittels Ermittlung der konvergenten Validität zeigte für alle Items beider Fragebögen eine Pearsons R Korrelation von  $> 0,4$ . Die Analyse der diskriminanten Validität der einzelnen Items ergab einen Wert  $> 0,7$ . Dies bestätigt, dass die einzelnen Items in die richtigen Skalen eingeordnet wurden und im Wesentlichen Aspekte desselben Themenbereichs erfassen. Die Analyse der klinischen Validität erfolgte durch Vergleich der Ergebnisse mit dem Karnofsky Performance Status (KPS)-Score zu Baseline, wobei die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt wurden ( $KPS < 70$  und  $> 70$ ). Alle Skalen außer Gelbsucht und Gewichtsverlust korrelierten signifikant mit der Differenz zwischen den beiden KPS-Gruppen [38].

### *Patientenrelevanz*

Die EMA empfiehlt die Aufnahme von Endpunkten der Lebensqualität (QoL) in klinische Studien, da die Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die Patienten so ermittelt werden kann [21, 39]. Die Erfassung der QoL ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Nach § 2 Satz 3 AMNutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [17]. Damit sind Endpunkte, welche die Lebensqualität messen, per Definition als patientenrelevant einzustufen.

## **Wirksamkeitsendpunkte aus der Kategorie Sicherheit**

### *Endpunkt Unerwünschte Ereignisse*

#### *Operationalisierung*

In der Studie FIGHT-202 wurden zu einem TEAE jegliche unerwünschte Ereignisse (UEs) gezählt, die entweder zum ersten Mal gemeldet wurden oder solche, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses bewirkten.

Unerwünschte Ereignisse wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) mit Preferred Term (PT) und Systemorganklasse (SOK) kodiert und tabellarisch aufgelistet. Der Schweregrad der UEs wird anhand des NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 beschrieben und eingestuft.

Für jeden UE Begriff wurde eine Einstufungsskala bezüglich des Schweregrades herangezogen. Falls die Toxizität nicht in den Kriterien von CTCAE v4.03 inkludiert war, wurde sie auf einer Skala von 1 bis 4 wie folgt eingestuft: 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer und

4 = lebensbedrohlich. Jede Toxizität wurde auf der Grundlage des schlimmsten, erreichten Niveaus eingestuft und nicht auf der Grundlage dessen, welches Niveau sie möglicherweise ohne Behandlung der Toxizität erreicht hätte, bewertet. Wenn sich die Intensität eines UE im Laufe der Zeit während eines Berichtszeitraums änderte (z. B. zwischen Besuchen), wurde jede Änderung der Intensität bis zum Abklingen des Ereignisses als UE gemeldet.

Die Untergruppe der UEs, die nach Ansicht des Prüfarztes als im Zusammenhang zur Studienmedikation stehend erachtet wurden, wurden als *treatment-related* UEs (behandlungsbezogene UEs) angesehen. Gab der Prüfer keine Beziehung zwischen dem UE und dem Studienmedikament an, wurde das UE als behandlungsbezogen eingestuft. Die Inzidenz der UEs und der behandlungsbezogenen UEs wurde tabellarisch dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls tabellarisch aufgelistet.

Spezifische Kategorien klinisch auffälliger UEs werden in die Betrachtung einbezogen, und die Anzahl der Probanden mit mindestens einem Ereignis innerhalb jeder Gruppe angegeben. Solche Gruppen bestehen aus UEs, für die ein spezifisches klinisches Interesse im Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht, oder aus UEs, die in ihrer Art ähnlich (wenn auch nicht identisch) sind. Die Gruppen werden gemäß Tabelle 4-5 definiert. Alle klinisch bedeutsamen UEs werden durch Überprüfung des PTs gemäß dem aktuellen MedDRA v21.1 definiert.

Tabelle 4-5: Klinisch relevante UEs

Klinisch auffälliges UE	Preferred Term
Seröse Netzhautablösung	Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie
Nageltoxizität	Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbeterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelerkrankungen, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelriss, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomade, Onychomykose, Paronychie, Pilzparonychie
Hyperphosphatämie	Hyperphosphatämie, erhöhter Blut-Phosphatspiegel
Hypophosphatämie	Hypophosphatämie erniedrigter Blut-Phosphatspiegel

Zudem wurde festgelegt, dass jeder fehlende Beginn eines UEs, jede fehlende Kausalität oder jeder fehlende Schweregrad angefragt werden muss. Ungeklärte fehlende Werte wurden folgendermaßen behandelt:

- Ein UE mit ungeklärter / fehlender Kausalität wurde als behandlungsbezogen betrachtet
- Ein UE mit ungeklärtem / fehlendem Schweregrad wurde als unbekannter Schweregrad kategorisiert

- Für Analysezwecke wurden alle UEs als TEAEs betrachtet, außer sie konnten eindeutig als nicht behandlungsbedingt definiert werden

### *Patientenrelevanz*

Nach § 2 Satz 3 AMNutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [17]. Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie FIGHT-202 nach MedDRA mit Klassifizierung nach SOK und PT erfasst. Hierbei werden sowohl Symptome als auch Laborparameter (z. B. Blutwerte) erfasst. Es sind ausschließlich solche auftretenden unerwünschten Ereignisse als patientenrelevant einzustufen, welche für den Patienten schwerwiegende/schwere Symptome oder Folgekomplikationen bzw. nicht schwerwiegenden/schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Diese fließen nach dem IQWiG-Methodenpapier in die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens oder ggf. Schaden ein [11].

Insbesondere in palliativen Therapiesituationen ergibt sich eine hohe Relevanz der Verringerung der Nebenwirkungen, da eine Heilung nicht mehr erreicht werden kann und so zumindest die Therapie gut verträglich sein sollte. In der Zweitlinien-Therapie des Cholangiokarzinoms werden aktuell zytotoxische Chemotherapie-Regime (u. A. Platin-basierte oder 5-FU-basierte Chemotherapie) bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingesetzt, die aber eine begrenzte Wirksamkeit aufweisen. Aufgrund fehlender Evidenz werden die verfügbaren Therapieregime von der DGHO nicht empfohlen [27]. Zudem gehen diese Therapien häufig mit erheblichen Nebenwirkungen von Grad 3/4 einher, wie Neutropenie, Anämie, Übelkeit/Erbrechen und Neurotoxizität [23, 40]. Die begleitenden Nebenwirkungen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität von CCA-Patienten, was Lebensqualitätsdaten aus der Studie von Somjaivong et al. 2011 belegen [41]. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass CCA-Patienten die meisten Beeinträchtigungen der Lebensqualität aufgrund der mit der Erkrankung einhergehenden Symptomatik und der Nebenwirkung einer Behandlung sowie der begleitenden Unsicherheit/Angst, ob eine Behandlung erfolgreich ist, erfahren [41].

### *Validität*

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem international anerkannten MedDRA v21.1 erfasst. Dies ermöglicht eine standardisierte Berichterstattung und garantiert die Validität des Endpunktes.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pemigatinib stand eine Studie (FIGHT-202) zur Verfügung. Damit war keine Voraussetzung für die Durchführung einer Meta-Analyse gegeben.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im SAP zur Studie FIGHT-202 wurden Subgruppen-Analysen wie folgt präspezifiziert:

#### Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ORR

Subgruppen werden auf der Grundlage der folgenden Subjektmerkmale und Basisvariablen für diejenigen Subjekte gebildet, deren Daten verfügbar sind:

- Alterskategorie (< 65 Jahre vs. 65-< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)
- Ausgangswert der ECOG-Performance (0 vs. 1/2)
- Metastatische Erkrankung vorhanden (ja vs. nein)
- Linien der vorherigen Therapie (1 Linie vs. 2 Linien vs. ≥ 3 Linien)
- Hat eine frühere Platinbehandlung erhalten (ja vs. nein)

- Grad der Nierenschädigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)
- Grad der Leberfunktionsbeeinträchtigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)

Es wurde im statistischen Analyseplan (SAP) festgelegt, dass der primäre Endpunkt für die Subgruppen zusammengefasst wird und für jede Subgruppe ein Forest Plot des ORR und seiner 95 %-igen KI erstellt wird.

#### Subgruppenanalysen für sekundäre Endpunkte

- PFS: Das progressionsfreie Überleben für die Kohorte A wird für jede Untergruppe analysiert, wie für den primären Endpunkt dargestellt, mit Ausnahme der Nieren- und Leberschädigung. Wenn in jeder Subgruppe genügend Probanden vorhanden sind, werden Forest-Plots mit medianer PFS und deren 95 %-igem KI für jede Subgruppe zur Verfügung gestellt.
- DoR: Eine Subgruppenanalyse der DoR für die Kohorte A wird für den Grad der Nierenschädigung und für den Grad der Leberschädigung durchgeführt, wenn in jeder Subgruppe genügend Responder vorhanden sind.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

---

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.



- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Mittels der systematischen Literaturrecherche wurde als Vergleichspopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet die multizentrische, retrospektive Studie von Jain et al. 2018 identifiziert, welche den natürlichen Krankheitsverlauf von Probanden mit biliären Karzinomen und genomischen Aberrationen (GA) im *FGFR*-Gen bei Anwendung verfügbarer Therapieoptionen untersuchte [9]. Da es sich bei der Zulassungsstudie zu Pemigatinib FIGHT-202 um eine einarmige Studie handelt [6], können die zusätzlichen Analysen zur Ermittlung des Zusatznutzens gegenüber einer zVT ausschließlich über einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich erfolgen.

Aus der Studie von Jain et al. 2018 werden Daten zum Gesamtüberleben (OS) ab Datum der Diagnose berichtet, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden. In dieser Studie werden OS-Daten und eine Kaplan-Meier-Analyse von Patienten berichtet, die eine *FGFR*-GA aufweisen und eine der verfügbaren Behandlungsoptionen (ausgenommen anti-*FGFR* Therapie) erhalten haben [9]. Diese Daten wurden für den indirekten Vergleich berücksichtigt, da sie der vom G-BA definierten zVT „Best Supportive Care“ entsprechen [10]. Für den indirekten Vergleich des Endpunktes OS wurde das Hazard Ratio der Behandlung mit Pemigatinib im Vergleich zur Kontrollpopulation von Jain et al 2018 berechnet. Da keine patientenindividuellen Daten der Studie von Jain et al. vorlagen, wurde das Hazard Ratio nach Tierney et al. 2007 mit der Methode 11 berechnet [12]. Für diese Analyse werden die Überlebenschancen und den ausgewiesenen Personen unter Risiko aus den Kaplan-Meier-Analysen herangezogen und das HR wie folgt berechnet [12].

#### Schritt 1: Bestimmung der Anzahl unter Risiko im aktuellen Intervall

$$\text{Unter Risiko im aktuellen Intervall} = \frac{(\text{Unter Risiko zum Start} + \text{Unter Risiko am Ende}) \times \% \text{ Ereignisfrei zum Start}}{(\% \text{ Ereignisfrei zum Start} + \% \text{ Ereignisfrei zum Ende})}$$

#### Schritt 2: Anzahl der Ereignisse während des aktuellen Intervalls

$$\text{Ereignisse im akt. Intervall} = \frac{(\text{Unter Risiko zum Start} + \text{Unter Risiko am Ende})(\% \text{ Ereignisfrei zum Start} - \% \text{ Ereignisfrei am Ende})}{(\% \text{ Ereignisfrei zum Start} + \% \text{ Ereignisfrei zum Ende})}$$

#### Schritt 3: Anzahl der Zensurierungen im aktuellen Intervall

$$\text{Zensurierungen im akt. Intervall} = \frac{2x (\text{Unter Risiko zum Start} \times \% \text{ Ereignisfrei zum Ende} - \text{Unter Risiko am Ende} \times \% \text{ Ereignisfrei zum Start})}{(\% \text{ Ereignisfrei zum Start} + \% \text{ Ereignisfrei zum Ende})}$$

Schritt 4: Berechnung des HR und der Varianz des aktuellen Intervalls

$$HR = \left( \frac{\frac{\text{Ereignisse im aktiven Arm}}{\text{Unter Risiko, adjustiert für aktiven Arm}}}{\frac{\text{Ereignisse Kontrolle}}{\text{Unter Risiko, adjustiert für Kontrolle}}} \right)$$

$$V = \frac{1}{\left( \frac{1}{\text{Ereignisse aktiver Arm}} - \frac{1}{\text{Unter Risiko, adjustiert aktiver Arm}} + \frac{1}{\text{Ereignisse Kontrolle}} - \frac{1}{\text{Unter Risiko Kontrolle}} \right)}$$

$$O - E = \ln(HR) \times V$$

oder direkte Methode:

$$HR = \exp\left(\frac{O - E}{V}\right)$$

Schritt 6: Kombination aller Zeitintervalle:

$$HR = \exp\left(\frac{\sum O - E}{\sum V}\right)$$

Für die Berechnung wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu ausgewählten Zeitpunkten (12-Monatsintervall) der von Jain et al. 2018 veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurve mit dem Programm WebPlotDigitizer Version 4.3 extrahiert.

Für die Studie FIGHT-202 wurde post-hoc eine Kaplan-Meier-Analyse des OS ab Zeitpunkt der Diagnose der Kohorte A (Probanden mit *FGFR2*-Rearrangements) vorgenommen und die berichteten Überlebenswahrscheinlichkeiten zu den ausgewählten Zeitpunkten für den indirekten Vergleich herangezogen.

Da sich die berichteten Zeitpunkte mit Patienten unter Risiko zwischen den Studien unterschieden (20 Monatsintervall in Jain et al; 12 Monatsintervalle in FIGHT-202), wurden die Daten von Jain et al. der folgenden Zeitpunkte basierend auf den vorliegenden Daten interpoliert: 12 Monate, 36 Monate, 48 Monate, 72 Monate und 108 Monate. Für die Zeitpunkte 24 Monate und 84 Monate werden, die von Jain et al. angegebenen Daten zu Monat 20 bzw. 80 verwendet, da es sich um die beste Näherung handelt. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Methode 10 von Tierney et al. 2007 verwendet. Nach dieser Methode werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu festen Zeitpunkten (3,6,9 Monate, danach im 12-Monatsintervall) herangezogen sowie die maximale Follow-up Zeit von 140 Monaten. In diesem Modell wird eine konstante Zensierung angenommen [12].

Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Die Vergleiche basieren auf der Studie FIGHT-202 und der Studie von Jain et al. 2018, welche in der Dauer, den Ein- und

Ausschlusskriterien und der Studienpopulation als auch dem patientenrelevanten Endpunkt OS sehr ähnlich sind (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Auf Basis dieser Kriterien wird eine für den indirekten Vergleich eine hinreichende klinische Homogenität der Studien als gegeben erachtet. Die Homogenität der Studien erlaubt eine valide Darstellung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für den patientenrelevanten Endpunkt OS.

Die Analysen wurden mit dem Programm MS Office Excel Version 16 durchgeführt und die Vorlage von Tierney et al. 2007 zur Berechnung des HRs verwendet [12].

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet durchgeführt wurde.					
RCT = randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem für dieses Dokument beschriebenen relevanten Anwendungsgebiet, durchgeführt. Die RCT FIGHT-302 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit in der 1st-line Therapie in Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit *FGFR2*- Rearrangement und ist daher für das in diesem Dokument beschriebene Anwendungsgebiet nicht relevant (Stand 01.03.2021) [20].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
RCT = randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

#### **Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Suche nach RCT mit dem zbAM Pemigatinib in bibliografischen Datenbanken erfolgte am 01.03.2021 entsprechend Abschnitt 4.2.3 und ergab insgesamt 33 Treffer (6 in MEDLINE, 21 in EMBASE und 6 in der Cochrane-Datenbank). Bei 12 Treffern handelte es sich um Duplikate.

Die nach Deduplikation verbliebenen 21 Publikationen wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstracts von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz für die Nutzenbewertung von Pemigatinib entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert. Es konnten keine RCT mit dem zbAM im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert werden. Ein Überblick des Selektionsprozesses ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

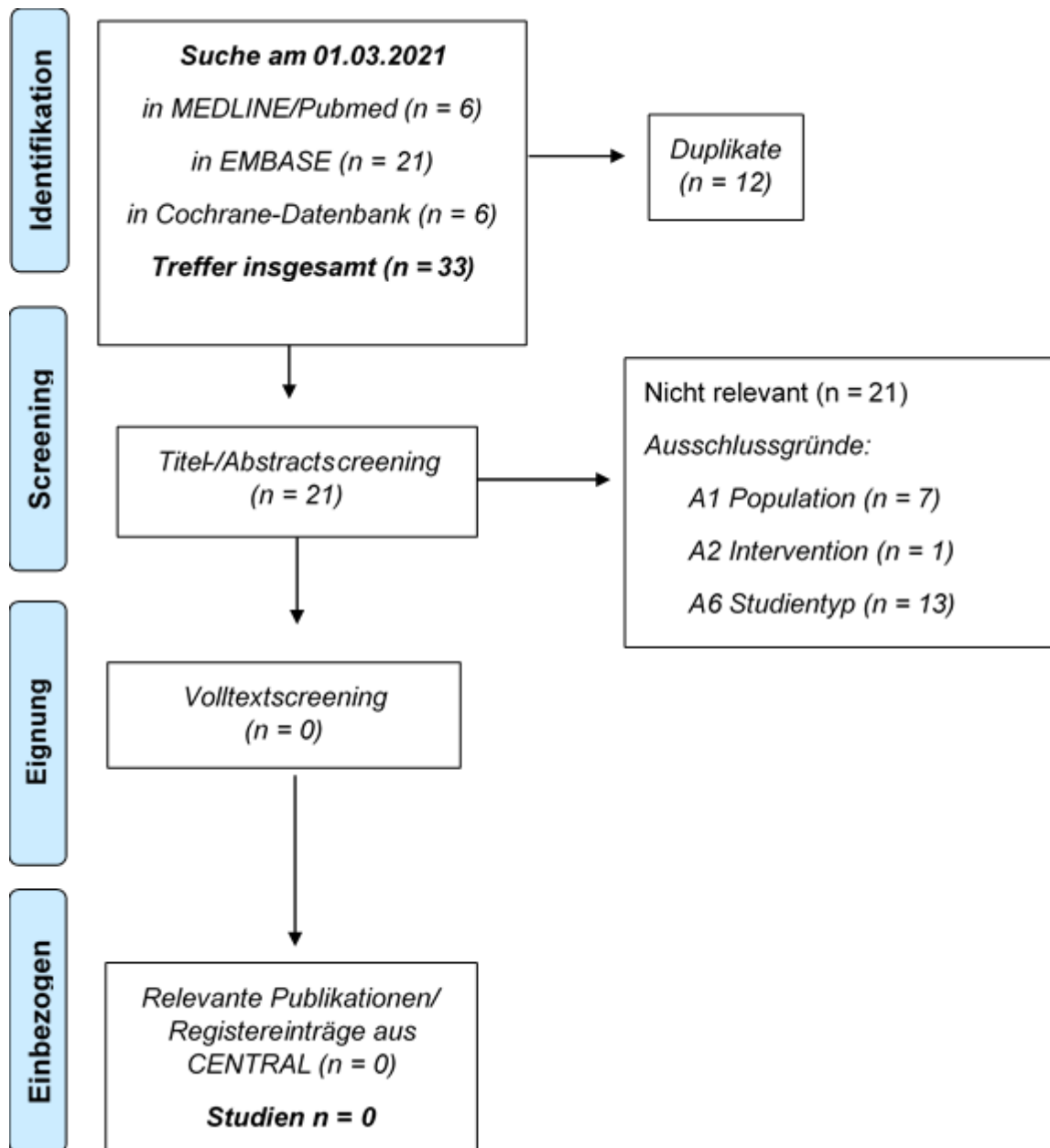


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in der Tabelle 4-8 ist der 01.03.2021.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.



Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Die Recherche auf der Website des G-BA für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel lieferte keine relevanten Ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information in der Tabelle 4-9 ist der 01.03.2021.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p>						

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der umfassenden Recherche identifiziert.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d. h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.



*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

<sup>16</sup> unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

*dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

##### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.



Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und*

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FIGHT-202	Ja	Ja	Laufend	<p>1. Datenschnitt vom 22.03.2019</p> <p>2. Datenschnitt vom 30. August 2019</p> <p>3. Datenschnitt vom 15. Oktober 2019</p> <p>4. Datenschnitt vom 07. April 2020</p>	<p>Monotherapie mit Pemigatinib 13,5 mg, 1x täglich, oral, selbst verabreicht im 21-tägigen Zyklus (2 Wochen mit Behandlung und 1 Woche Therapiepause)</p> <p>Aufteilung der Patienten in Kohorten nach Tumor <i>FGF/FGFR2</i>-Status</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte A: <i>FGFR2</i>-Fusion oder Rearrangements (n = 107)</li> <li>• Kohorte B: Andere <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 20)</li> <li>• Kohorte C: negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 18)</li> </ul>
FIGHT-101	Nein	Ja	Laufend	NA	<p>Mono- oder Kombinationstherapie mit Pemigatinib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie mit Pemigatinib im 21-tägigen Zyklus (2 Wochen mit Behandlung und 1 Woche Therapiepause)</li> <li>• kontinuierliche Dosis</li> </ul> <p>Dosis-Eskalation, 1 bis 20 mg einmal täglich), einschließlich Patienten mit <i>FGFR2</i>-Veränderung (Dosiserweiterung 9 mg</p>

					oder 13,5 mg einmal täglich)
FIGHT-302	Nein	Ja	Laufend	NA	Pemigatinib versus Gemcitabin + Cisplatin bei inoperablem oder metastasierendem CCA mit FGFR2-Rearrangement in der Erstlinientherapie
NA = Nicht verfügbar					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der in Tabelle 4-30 abgebildete Studienstatus ist der 01. März 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
FIGHT-101	<ul style="list-style-type: none"> <li>Population (heterogene Population mit fortgeschrittener Krebserkrankung)</li> <li>Intervention (Dosisescalation, Kombinationstherapie)</li> </ul>
FIGHT-302	<ul style="list-style-type: none"> <li>Population (1st-line Therapie)</li> </ul>

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen

*Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

### **Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM Pemigatinib in bibliografischen Datenbanken erfolgte am 01.03.2021 entsprechend Abschnitt 4.2.3 und ergab insgesamt 33 Treffer (6 in MEDLINE, 21 in EMBASE und 6 in der Cochrane-Datenbank). Bei 12 Treffern handelte es sich um Duplikate.

Die nach Deduplikation verbliebenen 21 Publikationen wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz für die Nutzenbewertung von Pemigatinib entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert. Es wurden 12 Treffer ausgeschlossen. Die verbliebenen Publikationen wurden im Volltext analysiert und mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Insgesamt ergab die bibliografische Literaturrecherche 1 relevante Volltextpublikation mit dem zbAM Pemigatinib. Ein Überblick des Selektionsprozesses ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-3 dargestellt.

Bei dem in der Recherche identifizierten Treffer handelt es sich um die Publikation von Abou-Alfa et al. 2020 mit der Zulassungsstudie FIGHT-202, die maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogen wird [16].

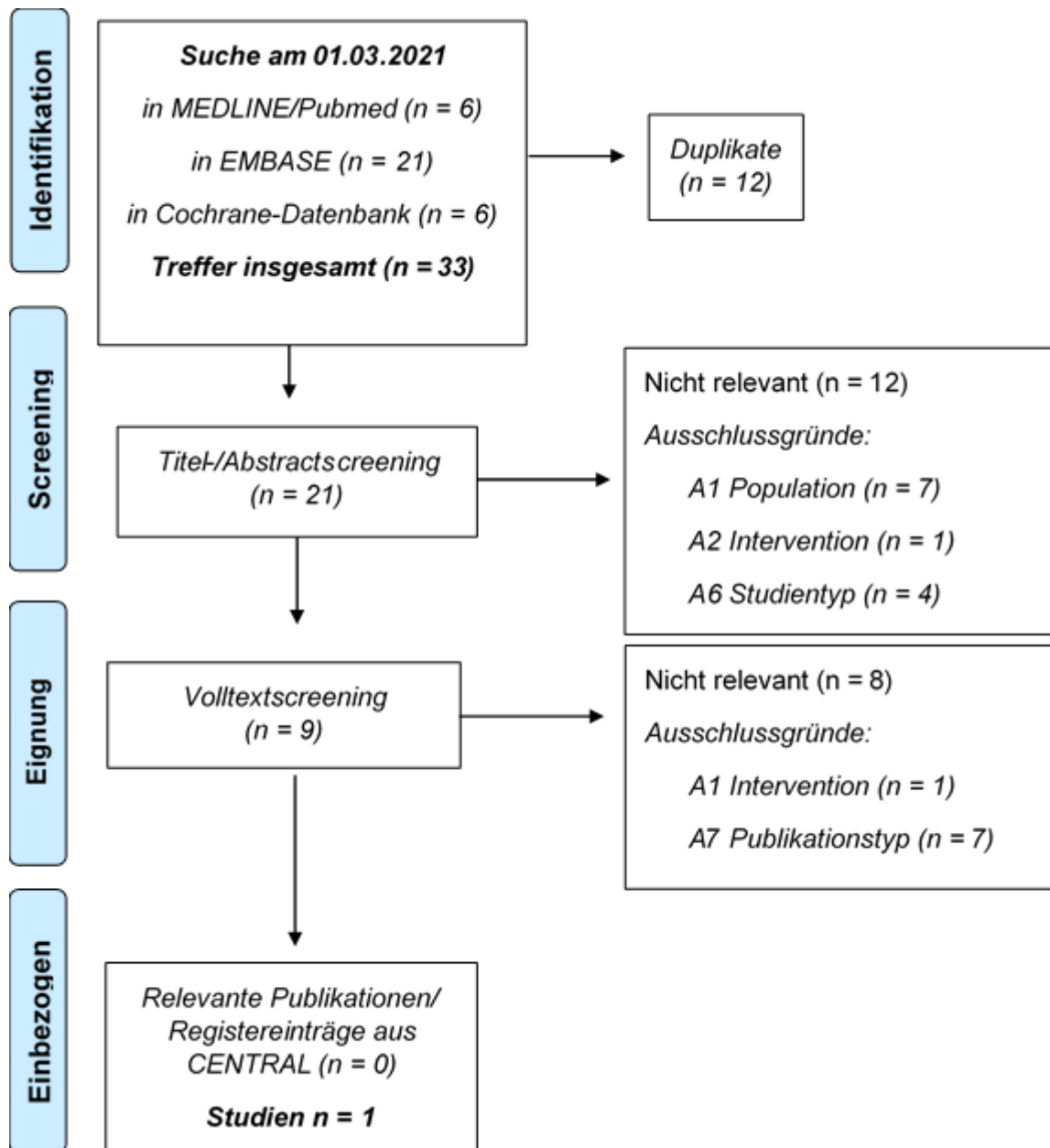


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation für einen indirekten Vergleich

Der Zusatznutzen von Pemigatinib gilt aufgrund des Orphan Drug Status des Arzneimittels basierend auf der Zulassungsstudie FIGHT-202 als belegt. Daher ist keine zVT zu benennen.

Da es sich bei der Studie FIGHT-202 um eine einarmige Studie ohne Kontrollpopulation handelt, wurde zusätzlich nach Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Best Supportive Care“ gesucht [10].



Die systematische Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation in bibliografischen Datenbanken wurde am 01.03.2021 in MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) entsprechend Abschnitt 4.2.3 durchgeführt.

Es wurde zuerst nach RCTs mit einer Kontrollpopulation im relevanten Anwendungsgebiet gesucht. Die umfassende Suche ergab 19 Treffer. Die nach Deduplikation verbliebenen 15 Treffer wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstracts von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz für die Nutzenbewertung von Pemigatinib entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert. Es wurden alle Treffer nach Titel/Abstract-Screening ausgeschlossen. Ein Überblick des Selektionsprozesses ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

Da die Suche nach RCTs keine Treffer lieferte, wurde nach nicht randomisierten kontrollierten Studien mit einer Kontrollpopulation gesucht. Die Suche ergab insgesamt 119 Treffer. Die Deduplikation und Selektion der Studien erfolgten wie zuvor beschrieben. Es wurden 13 Treffer als Duplikate identifiziert. Damit wurden 106 Studien im Titel-/Abstract nach Eignung gescreent. Es wurden 104 Treffer in dieser Vorauswahl ausgeschlossen. Die folgende Volltextanalyse der verbliebenen 2 Publikationen lieferte keine Treffer. Diese Suche ergab damit keine geeigneten nicht randomisierten Studien mit einer Kontrollpopulation im relevanten Anwendungsgebiet. Ein Überblick des Selektionsprozesses ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

Daher wurde nach Studien gesucht, die den natürlichen Krankheitsverlauf der Population dokumentieren. Diese bibliografische Recherche erfolgte wie zuvor beschrieben und ergab insgesamt 89 Treffer. Die Deduplikation reduzierte die Trefferzahl auf 76 Ergebnisse.

Die nach Deduplikation verbliebenen 76 Treffer wurden wie zuvor beschrieben, auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz für die Nutzenbewertung von Pemigatinib entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert. Es wurden 73 Treffer ausgeschlossen.

Die verbliebenen 3 Publikationen wurden im Volltext analysiert und mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Ein Überblick des Selektionsprozesses ist in Abbildung 4-6 dargestellt. Diese bibliografische Literaturrecherche ergab eine relevante Volltextpublikation mit einer Kontrollpopulation im Anwendungsgebiet von Pemigatinib. Bei dem Treffer handelt es sich um die Publikation von Jain et al. 2018. Die Studie wurde aufgrund der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien für eine Kontrollpopulation mit BSC als Therapie für die Nutzenbewertung herangezogen [9].

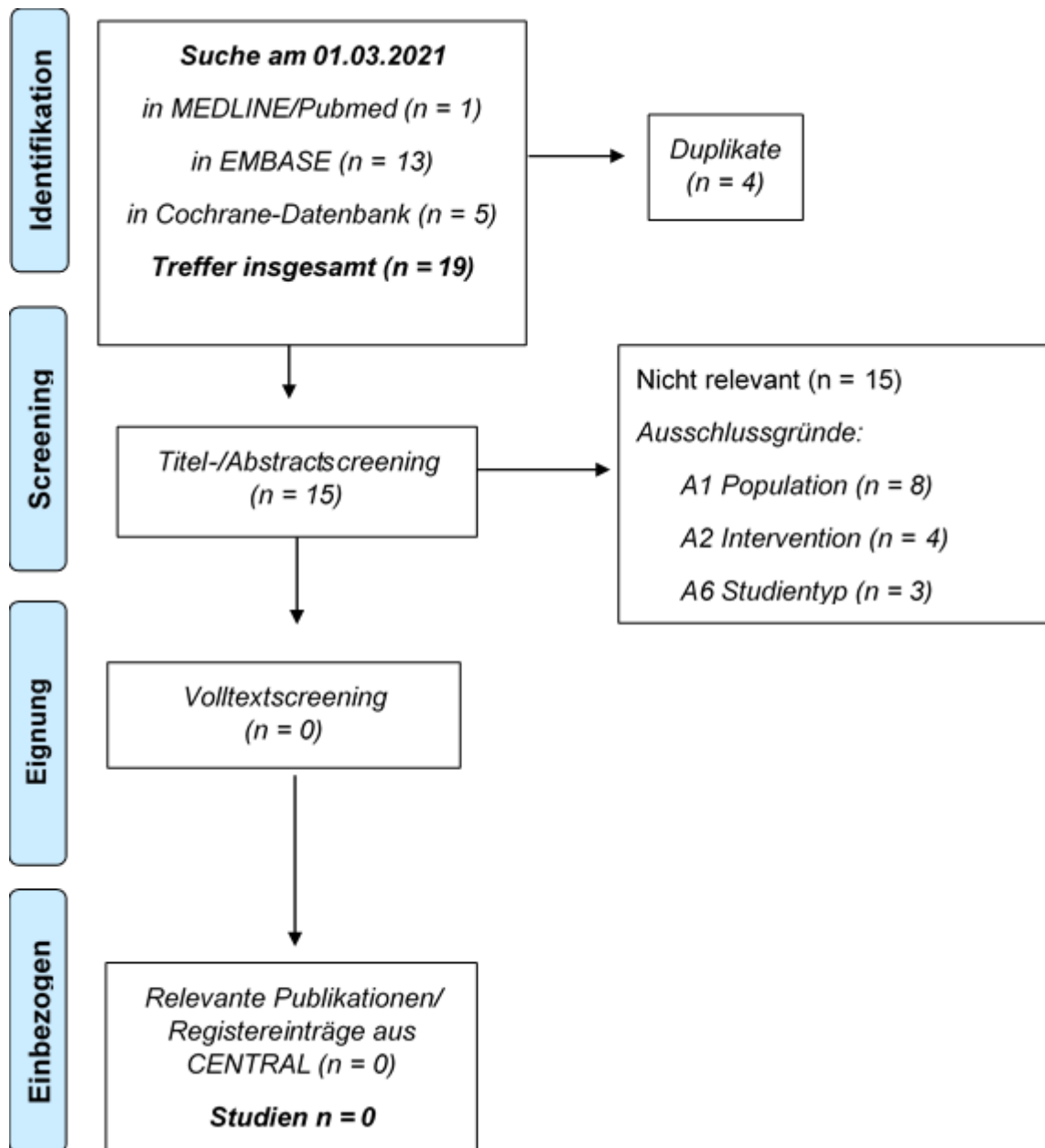


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit einer Kontrollpopulation für einen indirekten Vergleich

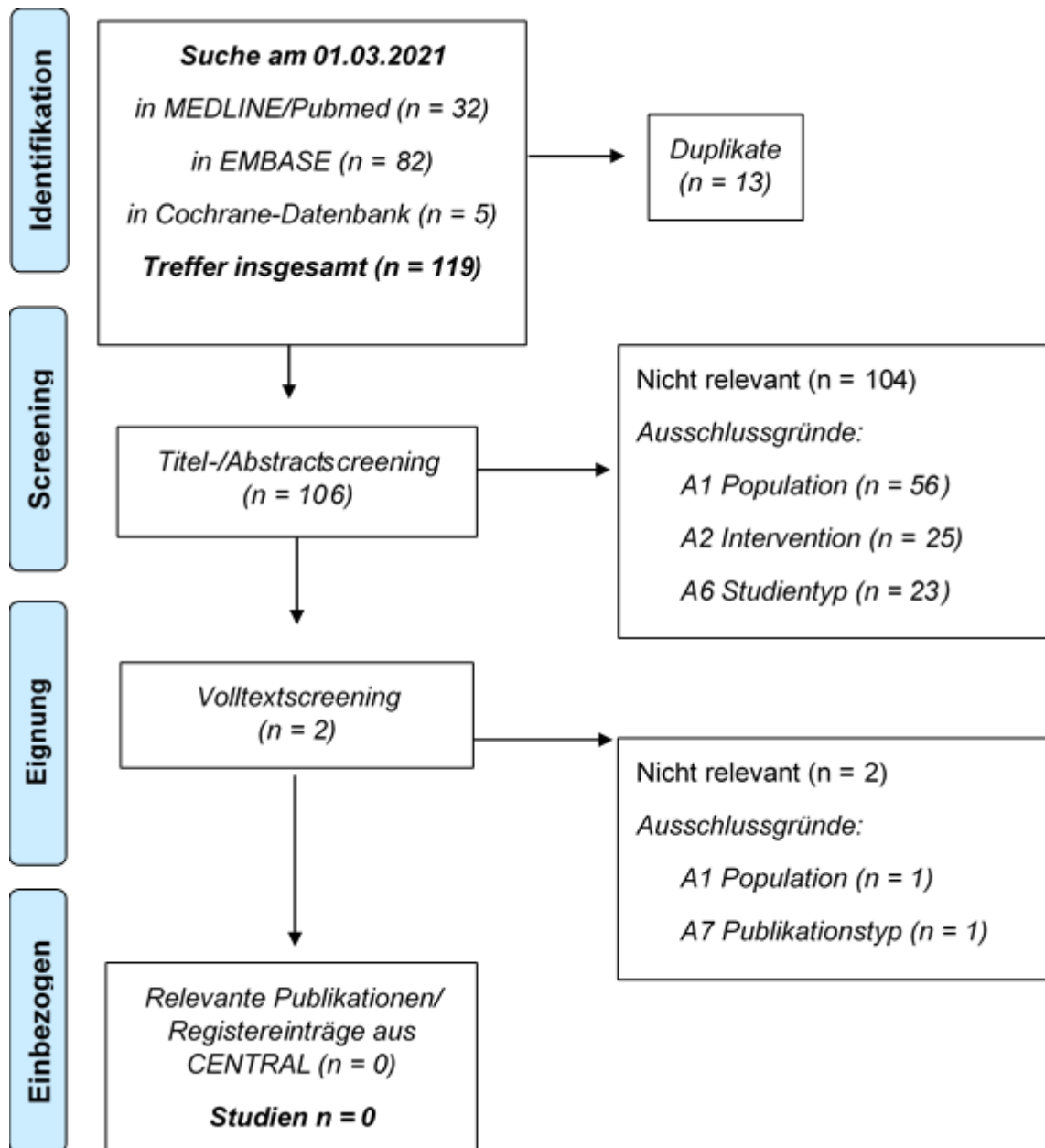


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Kontrollpopulation für einen indirekten Vergleich

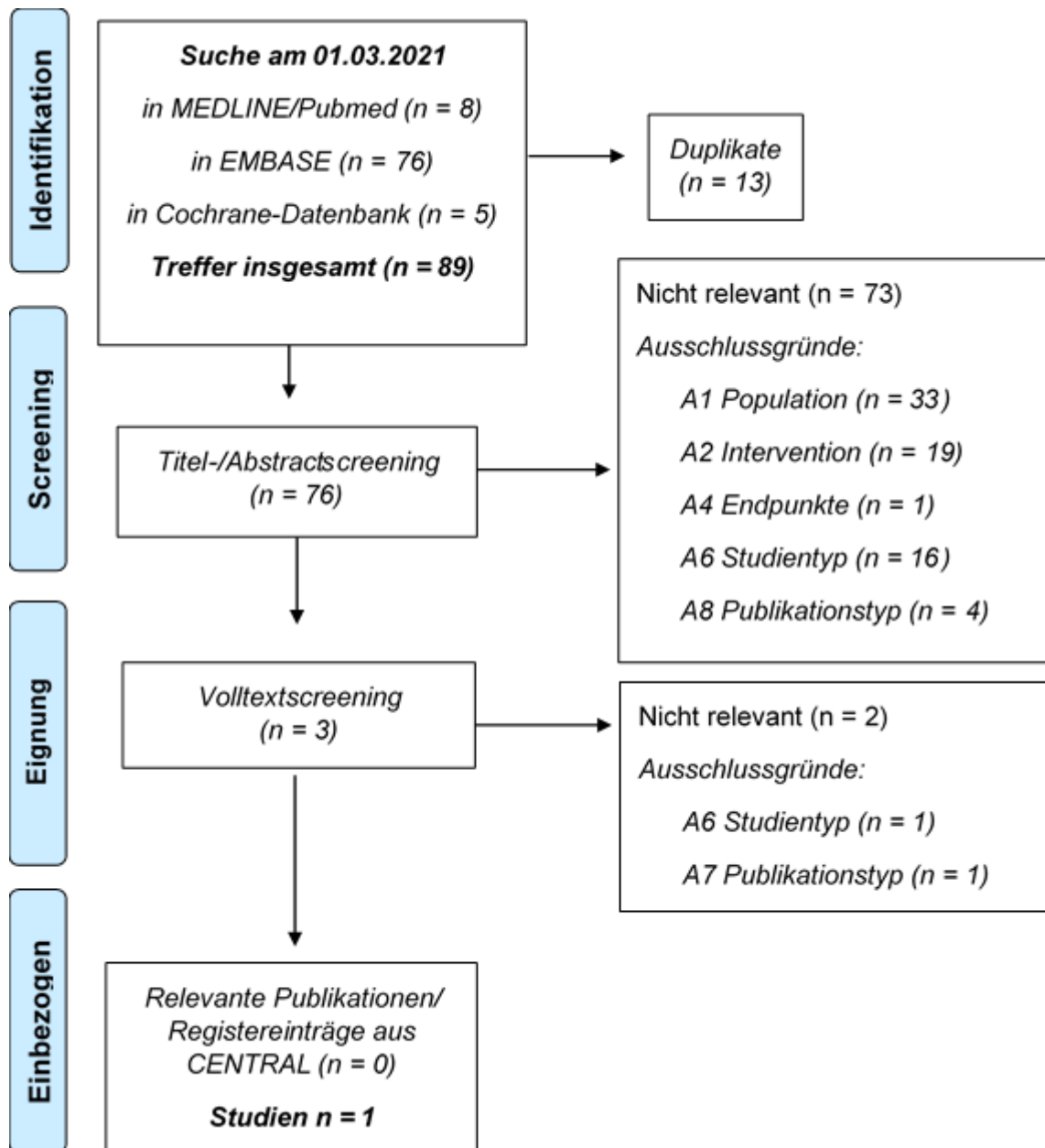


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien welche den natürlichen Krankheitsverlauf im Anwendungsgebiet von Pemigatinib untersuchen und für einen indirekten Vergleich geeignet sind

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FIGHT-202	clinicaltrials.gov NCT02924376 [42]  EU-CTR EudraCT-2016-002422-36 [43]  WHO ICTRP NCT02924376 [44] EudraCT 2016-002422-36-GB [45]  PharmNetBund 2016-002422-36 [46]	Ja	Ja [16]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von Studien Vergleich erfolgte am 01.03.2021 für das zbAM Pemigatinib und für die Kontrollpopulation in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund und des Internetportals der EMA. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Insgesamt wurde über die Studienregisterrecherche eine relevante Studie für das zbAM Pemigatinib identifiziert, die in den Studienregistern gelistet ist. Es ergibt sich eine Trefferzahl von insgesamt vier Registereinträgen.

Die Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation ergab keine relevanten Studien.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-32 ist der 01.03.2021.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche nach Studien zum zbAM oder Studien mit einer Kontrollpopulation ergab keine relevanten Treffer. Der Stand der Informationen ist der 01.03.2021.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3, 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter*

Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.5 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>zbAM</b>						
FIGHT-202	Ja	Ja	Nein	Ja [6-8]	Ja [42-46]	Ja [16]
<b>Kontrollpopulation</b>						
Jain et al. 2018	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [9]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p>						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*



Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FIGHT-202	offene, einarmige Studie	Erwachsene mit inoperablen, fortgeschrittenen/metastasierten Cholangiokarzinom mit <i>FGFR2</i> -Translokation, die nach mindestens einer vorherigen Linie systemischer Therapie fortgeschritten sind	<p>Kohorte A: <i>FGFR2</i>-Translokation (n = 107; n = 108 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020)<sup>1</sup></p> <p>Kohorte B: Andere <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 20)</p> <p>Kohorte C: negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 18, n = 17 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020)<sup>1</sup></p>	<p>Run-in: 2 Wochen</p> <p>Behandlung: 6 Monate</p> <p>1. Datenschnitt: 22.März 2019 (Interimsanalyse)</p> <p>2. Datenschnitt: 30. August 2019</p> <p>3. Datenschnitt: 15. Oktober 2019</p> <p>4. Datenschnitt: 07. April 2020</p> <p>Nachbeobachtung: Safety: 30-35 Tage nach Beendigung der Studie</p> <p>Status der Krankheit (bei Probanden die Studie abgebrochen haben aus anderen Gründen als Progression): alle 9 Wochen nach Abbruch bis zum Start der nächsten Therapie, Progression, Tod oder Widerruf durch Proband</p>	Europa (u.A. Deutschland, Frankreich, Polen), Nordamerika, Asien 1/2017 – 06/2021 (geplant)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objektive Ansprechrates (ORR) in Probanden mit <i>FGFR2</i>-Translokationen (Kohorte A) basierend auf den RECIST v.1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. Die ORR war definiert als Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen (Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen (≥ 30 % Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien zeigten</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dauer des Ansprechens (DoR), definiert als die Zeit von dem ersten Gesamtansprechen, die zu einem objektiven</li> </ul>

	<p>Survival: Nach letzter Dosis Studienmedikament/ Progression/neue Behandlung alle 12 Wochen nach Ende der Studie bis zum Tod oder Widerruf durch den Probanden.</p>	<p>Ansprechen des Tumors auf die frühere fortschreitende Erkrankung beiträgt, basierend auf den Kriterien von RECIST v1.1 oder dem Tod</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gesamtüberleben (OS) definiert als: erste Dosis bis zum Tod jeglicher Ursache; alle Kohorten</li><li>• Krankheitskontrollrate (DCR) definiert als der Anteil der Teilnehmer mit dem besten Gesamtansprechen, d. h. vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen oder stabile Krankheit, basierend auf RECIST v1.1.</li><li>• Progressions-freies Überleben (PFS) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. PFS war definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod oder zur Progression der Erkrankung nach Kriterien RECIST v1.1</li></ul>
--	---	---

- ORR in Probanden mit anderen *FGF/FGFR2*-Veränderungen (Kohorte B) und Probanden negativ für *FGF/FGFR*-Veränderungen (Kohorte C) und in A und B kombiniert, basierend auf RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]
- Sicherheit und Verträglichkeit von Pemigatinib, erhoben durch die Frequenz, Dauer und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen [Zeitraum: Ab Screening bis Tag 30-35 nach der letzten Behandlung, bis zu 6 Monate], Überprüfung der Befunde von körperlichen Untersuchungen, Veränderungen der Vitalparameter und Elektrokardiogramme; und durch klinische Laborauswertungen von Blut- und Urinproben (alle Kohorten).

Explorative Endpunkte:

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Lebensqualität (Fragebogen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen [EORTC QLQ]-C30 und EORTC QLQ-BIL21).</li> </ul>
Jain et al. 2018	Multizentrische, retrospektive Studie (Kontrollpopulation)	Erwachsene mit bestätigtem biliären Karzinom mit oder ohne genomischer Veränderung (GA) des <i>FGFR</i> Gens	<p>Mit <i>FGFR</i> GA (n = 95)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verfügbare Therapieoptionen (n = 50)</li> <li>• anti-FGFR-Therapie (n = 36)</li> </ul> <p>Ohne <i>FGFR</i>-GA (n = 282)</p>	Nicht zutreffend (retrospektive Studie)	<p>4 Studienzentren in den USA (University of Texas MD Anderson Cancer Center, Ohio State University Cancer Center, Mayo Clinic, University of California–San Francisco Helen, Diller Family Comprehensive Cancer Center)</p> <p>Patienten mit <i>FGFR</i>-GA die im Zeitraum Januar 2000 – Dezember 2015 die Diagnose biliäres Karzinom hatten</p> <p>Nachbeobachtung: mind. 3 Monate</p> <p>Nicht berichtet für Patienten ohne <i>FGFR</i> GA</p>	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)</p>

BSC = best supportive care; FGFR-2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; *FGFR GA* = Genomische Aberration des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor Gens

<sup>1</sup>Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 waren in Kohorte A n = 108 und Kohorte C n = 17 Probanden eingeschlossen. Die veränderte Anzahl der Probanden im Vergleich zu den vorherigen Datenschnitten in den Kohorten 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.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte A, B, C	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
FIGHT-202	13,5 mg Pemigatinib, oral, QD	Begleitende Bedarfsbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Auftreten von Hyperphosphatämie: Niedrig-Phosphat-Diät, Phosphat-Bindungstherapie und Diuretika</li> </ul>
QD = once daily (1x täglich)		

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Initialer Datenschnitt vom 22. März 2019; Efficacy-Evaluatable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD im 21-tägigen Zyklus			
	Kohorte A (N = 107)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 18)	Total (N = 145)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	55,3 (12,02)	61,9 (10,99)	63,7 (10,68)	57,2 (12,11)
Median (min, max)	56,0 (26, 77)	63,0 (45, 78)	65,0 (31, 78)	59,0 (26, 78)
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	82 (76,6)	10 (50,0)	7 (38,9)	99 (68,3)
65 - < 75 Jahre	20 (18,7)	7 (35,0)	8 (44,4)	35 (24,1)
≥ 75 Jahre	5 (4,7)	3 (15,0)	3 (16,7)	11 (7,6)
Geschlecht, n				
Männer	42 (39,3)	9 (45,0)	10 (55,6)	61 (42,1)
Frauen	65 (60,7)	11 (55,0)	8 (44,4)	84 (57,9)
Region, n (%)				
Nordamerika	64 (59,8)	6 (30,0)	18 (100,0)	88 (60,7)
Europa	32 (29,9)	3 (15,0)	0	35 (24,1)
Rest der Welt <sup>a</sup>	11 (10,3)	11 (55,0)	0	22 (15,2)
Ethnie, n (%)				
Weiß	79 (73,8)	9(45,0)	15 (83,3)	103 (71,0)
Schwarz oder Afro- Amerikaner	7 (6,5)	0	1 (5,6)	8 (5,5)
Asiatisch	11 (10,3)	11 (55,0)	0	22 (15,2)
Indianer/ Ureinwohner Alaskas	0	0	1 (5,6)	1 (0,7)
Andere <sup>b</sup>	4 (3,7)	0	1 (5,6)	5 (3,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Fehlend	6 (5,6)	0	0	6 (4,1)
ECOG Status zu Baseline, n (%)				
0	45 (42,1)	7 (35,0)	7 (38,9)	59 (40,7)
1	57 (53,3)	10 (50,0)	8 (44,4)	75 (51,7)
2	5 (4,7)	3 (15,0)	3 (16,7)	11 (7,6)
Grad der Nierenfunktionsstörung zu Baseline <sup>c</sup>				
Normal	42 (39,3)	6 (30,0)	7 (38,9)	55 (37,9)
Mild	47 (43,9)	13 (65,0)	7 (38,9)	67 (46,2)
Moderat	18 (16,8)	1 (5,0)	3 (16,7)	22 (15,2)
Schwer	0	0	1 (5,6)	1 (0,7)
Grad der Leberfunktionsstörung zu Baseline <sup>d</sup>				
Normal	48 (44,9)	13 (65,0)	13 (72,2)	74 (51,0)
Mild	52 (48,6)	7 (35,0)	4 (22,2)	63 (43,4)
Moderat	7 (6,5)	0	1 (5,6)	8 (5,5)
<p>Hinweis: Die Kohortenbestimmung basiert auf dem vom zentralen Genomik-Labor bestätigten <i>FGF/FGFR</i>-Status, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Rearrangements oder Fusionen; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Unbestimmt = unbestimmter <i>FGF/FGFR</i>-Status,            ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FGF = Fibroblasten-Wachstumsfaktor; <i>FGFR2</i> = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 ; QD = 1x täglich (once daily)  <sup>a</sup> Umfasst Israel, Japan, Südkorea, Taiwan und Thailand,  <sup>b</sup> Umfasst Hispanoamerikaner, Latinos oder Spanier (n = 1) oder nicht gemeldet (n = 4),  <sup>c</sup> Ausgangs-Nierenfunktionsstörungsgrad (normal, leicht, moderat oder schwer) basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) (berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Gleichung): normale Nierenfunktion = eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; leichte Nierenfunktionsbeeinträchtigung = eGFR ≥ 60 und &lt; 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; moderate Nierenfunktionsbeeinträchtigung = eGFR ≥ 30 bis &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung = eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  <sup>d</sup> Grad der hepatischen Beeinträchtigung basierend auf den Kriterien der Hepatischen Arbeitsgruppe des National Cancer Institute,            Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 1.2.1.1.</p>				

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Datenschnitt vom 07. April 2020; Efficacy-Evaluable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD im 21-tägigen Zyklus			
	Kohorte A (N = 108)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17)	Total (N = 145)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	55,2 (12,00)	61,9 (10,99)	65,6 (7,12)	57,4 (11,95)
Median (min, max)	55,5 (26, 77)	63,0 (45, 78)	65,0 (49, 78)	59,0 (26, 78)

Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	83 (76,9)	10 (50,0)	6 (35,3)	99 (68,3)
65 - < 75 Jahre	20 (18,5)	7 (35,0)	8 (47,1)	35 (24,1)
≥ 75 Jahre	5 (4,6)	3 (15,0)	3 (17,6)	11 (7,6)
Geschlecht, n				
Männer	42 (38,9)	9 (45,0)	10 (58,8)	61 (42,1)
Frauen	66 (61,1)	11 (55,0)	7 (41,2)	84 (57,9)
Region, n (%)				
Nordamerika	64 (59,3)	6 (30,0)	17 (100,0)	87 (60,0)
Europa	32 (29,6)	3 (15,0)	0	35 (24,1)
Rest der Welt <sup>a</sup>	12 (11,1)	11 (55,0)	0	23 (15,9)
Ethnie, n (%)				
Weiß	79 (73,1)	9(45,0)	14 (82,4)	102 (70,3)
Schwarz oder Afro-Amerikaner	7 (6,5)	0	1 (5,9)	8 (5,5)
Asiatisch	12 (11,3)	11 (55,0)	0	23 (15,9)
Indianer/ Ureinwohner Alaskas	0	0	1 (5,9)	1 (0,7)
Anderer <sup>b</sup>	4 (3,7)	0	1 (5,9)	5 (3,4)
Fehlend	6 (5,6)	0	0	6 (4,1)
ECOG Status zu Baseline, n (%)				
0	46 (42,6)	7 (35,0)	6 (35,3)	59 (40,7)
1	57 (52,8)	10 (50,0)	8 (47,1)	75 (51,7)
2	5 (4,6)	3 (15,0)	3 (17,6)	11 (7,6)
Grad der Nierenfunktionsstörung zu Baseline <sup>c</sup>				
Normal	42 (38,9)	6 (30,0)	6 (35,3)	54 (37,2)
Mild	47 (43,5)	13 (65,0)	7 (41,2)	67 (46,2)
Moderat	18 (16,7)	1 (5,0)	3 (17,6)	22 (15,2)
Schwer	0	0	1 (5,9)	1 (0,7)
Fehlend	1 (0,9)	0	0	1 (0,7)
Grad der Leberfunktions- störung zu Baseline <sup>d</sup>				
Normal	48 (44,9)	13 (65,0)	13 ( 76,5)	74 (51,0)
Mild	52 (48,6)	7 (35,0)	3 ( 17,6)	62 ( 42,8)
Moderat	7 (6,5)	0	1 (5,9)	8 (5,5)
Fehlend	1 (0,9)	0	0	1 (0,7)



Hinweis: Die Kohortenbestimmung basiert auf dem vom zentralen Genomik-Labor bestätigten *FGF/FGFR*-Status, Kohorte A = *FGFR2*-Rearrangements oder Fusionen; Kohorte B = andere *FGF/FGFR*-Veränderungen; Kohorte C = negativ für *FGF/FGFR*-Veränderungen; Unbestimmt = unbestimmter *FGF/FGFR*-Status,  
 ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; *FGF* = Fibroblasten-Wachstumsfaktor; *FGFR2* = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; QD = 1x täglich (once daily)  
<sup>a</sup> Umfasst Israel, Japan, Südkorea, Taiwan und Thailand,  
<sup>b</sup> Umfasst Hispanoamerikaner, Latinos oder Spanier (n = 1) oder nicht gemeldet (n = 4),  
<sup>c</sup> Ausgangs-Nierenfunktionsstörungsgrad (normal, leicht, moderat oder schwer) basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) (berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Gleichung): normale Nierenfunktion = eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; leichte Nierenfunktionsbeeinträchtigung = eGFR  $\geq$  60 und  $<$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; moderate Nierenfunktionsbeeinträchtigung = eGFR  $\geq$  30 bis  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung = eGFR  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  
<sup>d</sup> Grad der hepatischen Beeinträchtigung basierend auf den Kriterien der Hepatischen Arbeitsgruppe des National Cancer Institute,  
 Quelle: FIGHT-202 Zusätzliche Analysen Datenschnitt vom 07. April 2020 Tabelle 1.2.1.1.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Baseline Krankheits-Charakteristika der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Initialer Datenschnitt vom 22. März 2019; Efficacy-Evaluable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD im 21-tägigen Zyklus			
	Kohorte A (N = 107)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 18)	Total (N = 145)
CCA-Lokalisation, n (%)				
Intrahepatisch	105 (98,1)	13 (65,0)	11 (61,1)	129 (89,0)
Extrahepatisch	1 (0,9)	4 (20,0)	7 (38,9)	12 (8,3)
Andere	0	3 <sup>a</sup> (15,0)	0	3 (2,1)
Fehlend	1 (0,9) <sup>b</sup>	0	0	1 (0,7)
Zeit seit initialer Diagnose (Jahre)				
n	107	20	18	145
Mittelwert (SD)	1,57 (1,619)	1,01 (0,676)	1,52 (1,240)	1,49 (1,486)
Median	1,28	0,73	0,98	1,10
Min, max	0,03 <sup>c</sup> , 11,1	0,2, 2,5	0,3, 4,3	0,03, 11,1
Stadium bei initialer Diagnose, n (%)				
1	11 (10,3)	1 (5,0)	1 (5,6)	13 (9,0)
2	21 (19,6)	1 (5,0)	2 (11,1)	24 (16,6)
3	7 (6,5)	3 (15,0)	2 (11,1)	12 (8,3)
4	66 (61,7)	15 (75,0)	13 (72,2)	94 (64,8)
Fehlend	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Aktuelle TNM Klassifikation M, n (%)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

M0	16 (15,0)	0	2 (11,1)	18 (12,4)
M1	88 (82,2)	20 (100,0)	16 (88,9)	124 (85,5)
MX	1 (0,9)	0	0	1 (0,7)
Fehlend	2 (1,9)	0	0	2 (1,4)
Vorherige systemische Krebstherapie, n (%)				
Ja	107 (100,0)	20 (100,0)	18 (100,0)	145 (100,0)
Anzahl vorheriger Therapien, die im metastasierenden/fortgesch rittenen Stadium verabreicht wurden, n (%)				
1	65 (60,7)	12 (60,0)	12 (66,7)	89 (61,4)
2	29 (27,1)	7 (35,0)	2 (11,1)	38 (26,2)
≥ 3	13 (12,1)	1 (5,0)	4 (22,2)	18 (12,4)
Vorangegangene Radiotherapie, n (%)				
Ja	28 (26,2)	3 (15,0)	5 (27,8)	36 (24,8)
Nein	79 (73,8)	17 (85,0)	13 (72,2)	109 (75,2)
Vorherige Operation des Krebses, n (%)				
Ja	38 (35,5)	6 (30,0)	4 (22,2)	48 (33,1)
Nein	69 (64,5)	14 (70,0)	14 (77,8)	97 (66,9)
Anamnese mit chronischer Hepatitis B, n (%)	2 (1,9)	1 (5,0)	0	3 (2,1)
<p>Hinweis: Die Kohortenbestimmung basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor, Kohorte A = FGFR2-Rearrangements oder Fusionen; Kohorte B = andere FGF/FGFR-Veränderungen; Kohorte C = negativ für FGF/FGFR-Veränderungen; Unbestimmt = unbestimmter FGF/FGFR-Status,            CCA = Cholangiokarzinom; FGF = Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; SD = Standardabweichung, TNM == Tumor Node Metastasis</p> <p><sup>a</sup> Umfasst Gallenblase (n = 2) und Ampulla vateri (n = 1; siehe Listing 2.4.2),</p> <p><sup>b</sup> Zu Studienbeginn hatte dieser Teilnehmer ein Cholangiokarzinom im Stadium 4 (T3 N0 M1), vermutlich intrahepatisch, mit aktuellen Lokalisationen der Erkrankungen in Leber, Omentum und Peritoneum,</p> <p><sup>c</sup> Das Diagnosedatum des Teilnehmers wurde von der zuständigen Stelle falsch eingegeben, Die Zeit seit der Diagnose beträgt 22,11 Monate, basierend auf dem korrekten Datum der Diagnose (siehe Erratum),</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabellen 1.2.2.1 und 1.3.2.1</p>				

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Baseline Krankheits-Charakteristika der Studienpopulationen der Studie FIGHT-202 (Datenschnitt vom 07. April 2020; Efficacy-Evaluatable-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD im 21-tägigen Zyklus			
	Kohorte A (N = 108)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17)	Total (N = 145)
CCA-Lokalisation, n (%)				
Intrahepatisch	107 (99,1)	13 (65,0)	10 (58,8)	130 (89,7)
Extrahepatisch	1 (0,9)	4 (20,0)	7 (41,2)	12 (8,3)
Andere	0	3 <sup>a</sup> (15,0)	0	3 (2,1)
Zeit seit initialer Diagnose (Jahre)				
n	108	20	17	145
Mittelwert (SD)	1,61 (1,622)	1,01 (0,676)	1,58 (1,257)	1,52(1,495)
Median	1,33	0,73	0,99	1,12
Min, max	0,2, 11,1	0,2, 2,5	0,3, 4,3	0,2, 11,1
Stadium zur initialen Diagnose, n (%)				
1	11 (10,2)	1 (5,0)	1 (5,9)	13 (9,0)
2	21 (19,4)	1 (5,0)	1 (5,9)	23 (15,9)
3	7 (6,5)	3 (15,0)	2 (11,8)	12 (8,3)
4	67 (62,0)	15 (75,0)	13 (76,5)	95 (65,5)
Fehlend	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Aktuelle TNM Klassifikation M, n (%)				
M0	16 (14,8)	0	1 (5,9)	17 (11,7)
M1	89 (82,4)	20 (100,0)	16 (94,1)	125 (86,2)
MX	1 (0,9)	0	0	1 (0,7)
Fehlend	2 (1,9)	0	0	2 (1,4)
Vorherige systemische Krebstherapie, n (%)				
Ja	107 (99,1)	20 (100,0)	17(100,0)	144 (99,3)
Nein	1 (0,9)	0	0	1 (0,7)
Anzahl vorheriger Therapien, die im metastasierenden/fortgesch rittenen Stadium verabreicht wurden, n (%)				
1	65 (60,2)	12 (60,0)	11 (64,7)	88 (60,7)
2	29 (26,9)	7 (35,0)	2 (11,8)	38 (26,2)

≥ 3	13 (12,0)	1 (5,0)	4 (23,5)	18 (12,4)
Vorangegangene Radiotherapie, n (%)				
Ja	29 (26,9)	3 (15,0)	5 (29,4)	37 (25,5)
Nein	79 (73,1)	17 (85,0)	12 (70,6)	108 (74,5)
Vorherige Operation des Krebses, n (%)				
Ja	38 (35,2)	6 (30,0)	4 (23,5)	48 (33,1)
Nein	70 (64,8)	14 (70,0)	13 (76,5)	97 (66,9)
Anamnese mit chronischer Hepatitis B, n (%)	2 (1,9)	1 (5,0)	0	3 (2,1)
<p>Hinweis: Die Kohortenbestimmung basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor, Kohorte A = FGFR2-Rearrangements oder Fusionen; Kohorte B = andere FGF/FGFR-Veränderungen; Kohorte C = negativ für FGF/FGFR-Veränderungen; Unbestimmt = unbestimmter FGF/FGFR-Status,            CCA = Cholangiokarzinom; FGF = Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; SD = Standardabweichung, TNM == Tumor Node Metastasis  <sup>a</sup> Umfasst Gallenblase (n = 2) und Ampulla vateri (n = 1; siehe Listing 2.4.2),            Quelle: FIGHT-202 Zusätzliche Analysen Datenschnitt 07. April 2020 Tabellen 1.2.2.1 und 1.3.2.1</p>				

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen aus der Studie von Jain et al. – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Positiv für <i>FGFR</i> GA (n = 95)	Negativ für <i>FGFR</i> GA (n = 282)
Alter bei Diagnose ≤ 40 Jahre, n (%)	19 (20)	19 (6,7)
Median (Spanne)	56 (22 – 82)	61 (22 – 85)
Geschlecht, n (%)		
Männer	35 (36,8)	131 (46,5)
Frauen	60 (63,2)	151 (53,5)
Ethnie, n (%)		
Afroamerikanisch	7 (7,4)	NA
Hispanisch	2 (2,1)	NA
Andere	4 (4,2)	NA
Weiß	77 (81,1)	NA
Unbekannt	5 (5,3)	NA
Karzinom Typ, n (%)		
Intrahepatisch	83 (87,4)	190 (67,0)
Extrahepatisch	4 (4,2)	40 (14,0)
Gallenblase	8 (8,4)	52 (18,0)
Tumor-Stadium bei Diagnose, n (%)		
I oder II	34 (35,8)	62 (22,0)
III oder IV	61 (64,2)	208 (73,8)
unbekannt	0 (0,0)	12 (4,3)
Verabreichte Therapie, n (%)		
Bestrahlung	27 (28,4)	73 (26,0)
Operation	41 (43,2)	115 (41,0)
Chemotherapie	86 (90,5)	NA
Anti-FGFR Therapie	36 (41,9)	NA
FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; NA = Nicht verfügbar; GA = Genomische Aberration Quelle: Jain et al. 2018 [9]		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von*

*a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## **Studie FIGHT-202**

Eine detaillierte Darstellung der Studie nach TREND ist Anhang 4-E zu entnehmen.

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie der Phase 2, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom, welche nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten sind untersucht und deren Tumor *FGFR2*-Translokationen, *FGF/FGFR*-Veränderungen aufweist oder negativ für *FGF/FGFR*-Veränderungen ist.

### Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie nehmen Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren teil, die ein histologisch oder zytologisch bestätigtes fortgeschrittenes/metastatisches oder inoperables Cholangiokarzinom aufwiesen. Die Probanden müssen eine radiographisch messbare Krankheit nach den Kriterien der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v.1.1) aufweisen. Zudem muss der *FGF/FGFR2*-Status des Tumors durch ein zentrales Genomik-Labor nachgewiesen sein. Die Patienten sind nur dann zur Teilnahme berechtigt, wenn sie einen dokumentierten Krankheitsverlauf nach mindestens einer Linie vorheriger systemischer Therapie aufweisen und die Lebenserwartung mindestens 12 Wochen beträgt. Der Gesundheitszustand muss im Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Index zwischen 0 und 2 liegen. Wichtige Ausschlusskriterien umfassen den vorherigen Erhalt eines *FGFR*-Inhibitors und die Einnahme von *CYP3A4*-Inhibitoren oder Induktoren innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Zudem sind Patienten mit einer Vorgeschichte und/oder einem aktuellen Nachweis einer ektopischen Mineralisierung/Kalzifizierung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Weichteilgewebe, Nieren, Darm, Myokardie oder Lunge, ausgenommen verkalkte Lymphknoten und asymptomatische arterielle oder Knorpel/Sehnen-Kalzifizierungen oder mit aktuellem Hinweis auf eine Prüfungsbestätigte (Augenarzt) klinisch signifikante Hornhaut- oder Netzhauterkrankung von der Studie ausgeschlossen.

### Intervention und Studienorte

Die Patienten werden einmal täglich (QD) mit Pemigatinib 13,5 mg, oral, selbst verabreicht, in einem Zyklus von 21 Tagen behandelt. Dieser Zyklus umfasst eine 2-wöchige Behandlung gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause. Die Behandlung wird fortgesetzt bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (Überblick des Studiendesigns siehe Abbildung 4-7). Es wurde erwartet, dass die Studienteilnahme im Durchschnitt etwa 6 Monate pro Versuchsperson beträgt. Die Probanden wurden für 30 Tage (+ 5 Tage) nach Einnahme des letzten Studienmedikamentes nachbeobachtet.

Die Patienten werden nach *FGF/FGFR2*-Status einer von drei Kohorten zugeteilt:

- Kohorte A: *FGFR2*-Translokation (n = 107; n = 108 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020)<sup>18</sup>
- Kohorte B: Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen (n = 20)
- Kohorte C: Negativ für *FGF/FGFR*-Veränderungen (n = 18; n = 17 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020)<sup>18</sup>

Die Einteilung in die Kohorten basiert auf zentralen Genomanalysen. Die Ergebnisse wurden für alle Probanden durch ein zentrales Genomik-Labor mittels DNA-Sequenzierung (Next Generation Sequencing) bestätigt und erlaubte die Einteilung der Patienten zu den Kohorten.

An der Studie nehmen 67 Zentren in den USA, Südkorea, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, Deutschland, Belgien, Israel, Spanien, Taiwan und Japan teil.

---

<sup>18</sup> Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 waren in Kohorte A n = 108 und Kohorte C n = 17 Probanden eingeschlossen. Die veränderte Anzahl der Probanden im Vergleich zu den vorherigen Datenschnitten in den Kohorten 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.

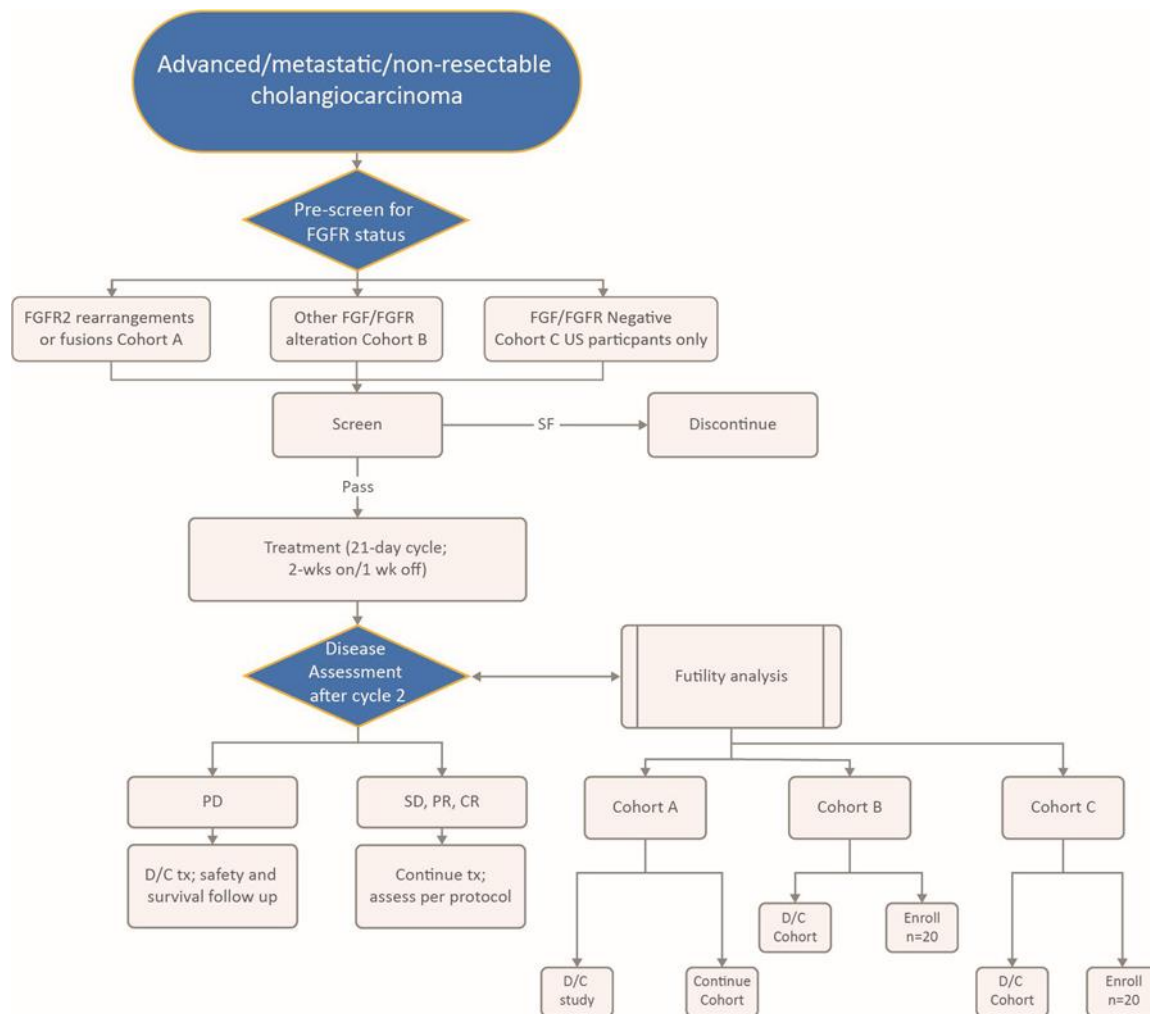


Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie FIGHT-202

CR = Vollständiges Ansprechen; D/C = Therapieabbruch; FGF = Fibroblasten-Wachstumsfaktor;  
 FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung;  
 SF = Screening fehlgeschlagen; tx = Behandlung; US = Vereinigte Staaten von Amerika

### Ziele und Endpunkte der Studie

Das Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib (INCB054828) bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Translokation (Fusionen oder Rearrangements), bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie fehlgeschlagen ist.

Für die Wirksamkeitsbeurteilung wurde als primärer Endpunkt die Objektive Ansprechrate (ORR) bei den Probanden der Kohorte A basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien definiert. Die ORR wurde zum Zeitpunkt des Screenings, jeden zweiten Zyklus für die ersten 4 Zyklen (alle 6 Wochen) und dann jeden folgenden dritten Zyklus (alle 9 Wochen) sowie zum Ende der Behandlung bestimmt. Die ORR ist definiert als Anteil der Probanden, die ein vollständiges



Ansprechen (Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen ( $\geq 30\%$  Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien zeigten. Das Ansprechen des Tumors und das Ansprechen der Erkrankung wurde zu jedem Zeitpunkt durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) nach den RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Es wurde im Voraus festgelegt, dass das Studien-Ergebnis als positiv betrachtet wird, wenn in der Kohorte A die Untergrenze des 95 % KI für ORR 15 % übersteigt.

Als sekundäre Endpunkte sind die ORR in Probanden der Kohorten B und C, die Dauer des Ansprechens (DoR), das Gesamtüberleben (OS, Overall Survival), Progressions-freies Überleben (PFS) und die Krankheitskontrollrate (DCR) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit definiert. Sicherheit und Verträglichkeit werden anhand der beobachteten Frequenz, Dauer und Schwere von unerwünschten Ereignissen, körperliche Untersuchungen, Veränderungen von Vitalzeichen und Elektrokardiogrammen (EKGs) erhoben. Zudem wurden Blut- und Urinproben evaluiert.

### Analysezeitraum

Die Studie wurde am 16. Januar 2017 gestartet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22. März 2019 war die Rekrutierung in allen Ländern, bis auf Japan, abgeschlossen und insgesamt 146 Probanden wurden bis dato in die Studie eingeschlossen [6]. Ein zweiter Datenschnitt wurde zum 30. August 2019 vorgenommen. Damit wurden aktualisierte Daten zur DoR für 38 Probanden der Kohorte A mit IRC-bewertetem, bestätigtem objektiven Ansprechen zum ersten Datenschnitt (22. März 2019) zur Verfügung gestellt [7]. Aktualisierte Daten zum Endpunkt OS wurden mit dem Datenschnitt vom 15. Oktober 2019 zur Verfügung gestellt. Mit dem aktuell vorliegenden Datenschnitt vom 07. April 2020 wurden Ergebnisse zu den wichtigsten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aktualisiert [8]. Dementsprechend werden die aus diesem Datenschnitt vorhandenen Daten im Dossier ebenfalls präsentiert.

### Statistische Analysen

Gemäß SAP werden die Probanden nach Kohorten, basierend auf dem vom zentralen Genomik-Labor bestätigten *FGF/FGFR*-Status zusammengefasst.

Zur Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde die Efficacy-Evaluable-Population herangezogen. Die Efficacy-Evaluable-Population umfasst alle Probanden, die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte *FGF/FGFR*-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, sowie alle Probanden, die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte, negative *FGF/FGFR*-Veränderung aufweisen (nur Probanden aus den USA) und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Der primäre Endpunkt ORR ist definiert als der Anteil der Probanden mit dem besten Ansprechen von CR oder PR basierend auf der Bewertung des Scans durch ein unabhängiges zentrales radiologisches Prüfungskomitee nach RECIST v1.1 erreicht haben, in Probanden der Kohorte A. Versuchspersonen, die nicht über ausreichende Informationen zur Beurteilung des Ansprechens bei der Erstuntersuchung oder in der Studie verfügen, um den Ansprechstatus angemessen beurteilen zu können, werden in die Nenner für die Berechnung der ORR einbezogen. Das 95 % KI für den ORR wird nach der Clopper-Pearson-Methode geschätzt. Die ORR wird auch auf der Grundlage der Per-Protokoll Population (PP-Population) als Sensitivitätsanalyse analysiert. Die PP-Population umfasst alle Probanden der Efficacy-Evaluable-Population, die hinreichend konform mit dem Protokoll waren. Die objektive Ansprechrate wird als sekundärer Endpunkt auch für die Probanden der Kohorten B und C, in gleicher Weise wie in der primären Analyse, definiert.

Als einer der wichtigsten sekundären Endpunkte wird das Gesamtüberleben erhoben; definiert als die Anzahl der Tage vom ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Versuchspersonen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben sind, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Das Gesamtüberleben wird nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die OS-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt.

Weitere Analysen umfassten die Bestimmung des PFS, DoR und DCR. Die Analysen erfolgen für die Kohorten A, B und C. Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit vom ersten Tag der Einnahme der Studiendosis bis zum vorzeitigen Tod oder Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST v1.1, wie sie vom zentralen radiologischen Prüfungskomitee beurteilt wird. Versuchspersonen, die vor dem Stichtag der Analyse ohne Fortschreiten der Krankheit leben, werden zensiert (nach Anleitung der FDA). DoR ist bei objektiven Respondern definiert als die Zeit vom Datum, an dem ein Proband zum ersten Mal CR oder PR auf der Basis von RECIST v1.1 erreicht, bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsverlaufs auf der Basis von RECIST v1.1 oder bis zum Tod. Probanden, die vor dem Analyse-Stichtag ohne Fortschreiten der Krankheit leben, werden zensiert. Die Zensierung der DoR folgt dem gleichen Algorithmus wie die Zensierung der PFS. Daten zum progressionsfreien Überleben und zur Dauer des Ansprechens werden nach der Kaplan-Meier-Methode für alle Kohorten analysiert. Die Krankheitskontrollrate, definiert als der Anteil der Probanden, die CR, PR oder SD pro RECIST v1.1 erreicht haben, wird auf die gleiche Weise analysiert wie die Primäranalyse.

Die Daten zur Bewertung der Lebensqualität, die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben wurden, werden deskriptiv für alle Kohorten zusammengefasst.

Die Analysen der Sicherheit basiert auf der Safety-Population, welche alle eingeschlossenen Probanden umfasste, die das Studienmedikament erhalten haben. Die Analysen der UEs umfassten deskriptive Zusammenfassungen der auftretenden UEs nach den im Abschnitt zuvor genannten Kategorien. Für klinisch auffällige UEs wurden Time-to-Event Analysen durchgeführt.

*Interimsanalyse:*

Für die Kohorte A (*FGFR2*-Translokation) wurde eine Zwischenanalyse im SAP präspezifiziert, welche am 22. März 2019 durchgeführt wurde:

Die Futilitätsanalyse wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt als 25 Probanden in die Kohorte aufgenommen worden waren und mindestens 1 Tumor beurteilt oder die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen worden war. Die Kohorte A konnte wegen Futilität abgebrochen werden bei 2 oder weniger beobachteten Respondern, für die bei der abschließenden Analyse auf der Grundlage einer Kohorte mit 60 Probanden eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 10 % besteht, dass eine ORR > 15 % erreicht wird.

Die Kohorten B (andere *FGF/FGFR*-Änderungen) und C (nur Probanden aus den Vereinigten Staaten; negativ für *FGF/FGFR*-Änderungen) konnten gestoppt werden, wenn 1 oder weniger Responder innerhalb der ersten 10 eingeschlossenen Probanden, die über mindestens 2 Zyklen Daten verfügen, beobachtet wurden.

*Subgruppenanalysen:*

Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ORR

Subgruppen werden auf der Grundlage der folgenden Subjektmerkmale und Basisvariablen für diejenigen Subjekte gebildet, deren Daten verfügbar sind:

- Alterskategorie (< 65 Jahre vs. 65 < 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)
- Ausgangswert der ECOG-Performance (0 vs. 1/2)
- Metastatische Erkrankung vorhanden (ja vs. nein)
- Linien der vorherigen Therapie (1 Linie vs. 2 Linien vs. ≥ 3 Linien)
- Hat eine frühere Platinbehandlung erhalten (ja vs. nein)
- Grad der Nierenschädigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)
- Grad der Leberfunktionsbeeinträchtigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)
- *FGFR2*-Rearrangement-Partner (*FGFR2*-Rearrangement-Partner *BICCI* vs. andere *FGFR2*-Rearrangement-Partner)

### Subgruppenanalysen für sekundäre Endpunkte

PFS: Das progressionsfreie Überleben für die Kohorte A wird für jede Untergruppe analysiert, wie für den primären Endpunkt dargestellt, mit Ausnahme der Nieren- und Leberschädigung. Wenn in jeder Subgruppe genügend Probanden vorhanden sind, werden Forest-Plots mit medianer PFS und deren 95 %-igem KI für jede Subgruppe zur Verfügung gestellt.

DoR: Eine Subgruppenanalyse der DoR für die Kohorte A wird für den Grad der Nierenschädigung und für den Grad der Leberschädigung durchgeführt, wenn in jeder Subgruppe genügend Responder vorhanden sind.

### Studienpopulation

Zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts vom 22. März 2019 waren 146 Patienten in die Studie eingeschlossen und erhielten das Studienmedikament. Diese 146 Patienten bildeten die Safety-Population. Die Probanden wurden entsprechend ihres *FGF/FGFR*-Status zur Kohorte A, B oder C zugeordnet:

- Kohorte A: *FGFR2*-Translokation (n = 107)
- Kohorte B: Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen (n = 20)
- Kohorte C: Negativ für *FGF/FGFR*-Veränderungen (n = 18)

Ein Proband aus der Safety-Population konnte aufgrund eines nicht determinierten *FGF/FGFR*-Status (technische Probleme mit der Gewebeprobe im zentralen Genomik-Labor) keiner der drei Kohorten zugeordnet werden. Dieser Patient wurde daher aus der Efficacy-Evaluabale-Population ausgeschlossen und als „undeterminiert“ definiert. Damit bildeten 145 Patienten die Efficacy-Evaluable-Population ab.

Die Per-Protocol Population (PP-Population) umfasste 142 Patienten. Drei Teilnehmer der Efficacy-Evaluable-Population wurden aufgrund von Haupt-Protokollabweichungen aus der PP-Population ausgeschlossen. Ein Proband hatte zuvor 11 Tage lang eine *FGFR*-Inhibitortherapie erhalten, die innerhalb von 30 Tage vor der ersten Pemigatinib-Dosis lag, und zwei Probanden wurden während der Studie einer Resektion unterzogen. Von diesen beiden Patienten hatte einer eine rechtsseitige Hepatektomie, die vor der Aufnahme in die Studie nicht resezierbar war, es aber während der Studie wurde, und der andere wurde operiert, um maligne Lungenläsionen zu entfernen.

Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom 07. April 2020 waren 147 Probanden in die Studie eingeschlossen. Diese 147 Patienten bildeten die Safety-Population. Die Probanden wurden entsprechend ihres *FGF/FGFR*-Status zur Kohorte A, B oder C zugeordnet:

- Kohorte A: *FGFR2*-Translokation (n = 108)

- Kohorte B: Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen (n = 20)
- Kohorte C: Negativ für *FGF/FGFR*-Veränderungen (n = 17)

Zum 4. Datenschnitt vom 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. Wie zuvor beschrieben war für einen Probanden aus der Kohorte C der *FGF/FGFR*-Status nicht bekannt und er wurde aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen. Ein Proband der Kohorte C mit unbekanntem *FGF/FGFR*-Status wurde zum initialen Datenschnitt fälschlicherweise der Kohorte C zugeordnet. Dies wurde mit dem aktuellen Datenschnitt korrigiert und der Proband aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen. Damit bildeten 145 Patienten die Efficacy-Evaluable-Population ab.

Die Per-Protocol Population (PP-Population) umfasste 142 Patienten. Drei Teilnehmer der Efficacy-Evaluable-Population wurden aufgrund von Haupt-Protokollabweichungen aus der PP-Population ausgeschlossen. Ein Proband hatte zuvor 11 Tage lang eine *FGFR*-Inhibitortherapie erhalten, die innerhalb von 30 Tage vor der ersten Pemigatinib-Dosis lag, und zwei Probanden wurden während der Studie einer Resektion unterzogen. Von diesen beiden Patienten hatte einer eine rechtsseitige Hepatektomie, die vor der Aufnahme in die Studie nicht resizierbar war, es aber während der Studie wurde, und der andere wurde operiert, um maligne Lungenläsionen zu entfernen.

#### *Demographische Daten und Patientencharakteristika*

Die Basischarakteristika der Studienpopulation (Efficacy-Evaluable-Population) zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 zeigen einen überwiegenden Anteil der Patienten unter 65 Jahren (68,3 %), weißer Abstammung (71,0 %) mit einem ECOG Performance Status von 0 (40,7 %) oder 1 (52,7 %). Bei Betrachtung der einzelnen Kohorten ist zu erkennen, dass in Kohorte A ein höherer Anteil an jüngeren Patienten (76,6 %) als in Kohorte B und C eingeschlossen waren (50 % und 38,9 %). Zudem war ein größerer Anteil der Probanden in Kohorte A weiblich (60,7 %) als in Kohorte B und C (55,0 % und 44,4 %). Dies geht einher mit der Beobachtung aus verschiedenen Studien, dass Patienten mit *FGFR2*-Veränderungen jünger und weiblich sind [9, 47]. Hinsichtlich des ECOG-Performance Status zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Kohorten. Ein Großteil der Patienten wies zu Baseline eine milde Funktionseinschränkung der Niere (46,2 %) oder eine normale Nierenfunktion auf (37,9 %). Eine milde Funktionseinschränkung der Leber wurde zu Baseline bei 43,4 % der Patienten festgestellt, während die Mehrzahl der Patienten eine normale Leberfunktion (51,0 %) aufwies. Eine Übersicht der demographischen Daten ist Tabelle 4-37 zu entnehmen.

In der gesamten Studienpopulation (Efficacy-Evaluable-Population) hatten 89,0 % der Patienten die Diagnose intrahepatisches CCA (iCCA). Der größte Anteil an iCCA-Diagnosen (98,1 %) war in Kohorte A vertreten, während in Kohorte B weniger iCCA-Patienten (65,0 %) und mehr Patienten ein extrahepatisches CCA (eCCA; 20,0 %) oder andere Malignome des Gallengangs oder der Gallenblase (15,0 %) aufwiesen. In Kohorte C war der Anteil an iCCA mit 61,1 % ähnlich hoch wie in Kohorte B. Alle Patienten hatten mindestens eine Linie systemischer Therapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Erkrankung (in den meisten Fällen Gemcitabin + Cisplatin [In Kohorte A 68 Patienten; 47 %]) erhalten. Ein Anteil von 39 % der Probanden hatte zuvor bereits mindestens 2 Linien systemischer Therapie erhalten. Zudem unterzog sich ein Teil der Probanden zuvor einer Radiotherapie (24,7 %) oder einer Operation zur Behandlung des Krebses (32,9 %). Die Baseline-Krankheitscharakteristika sind in der Übersicht in Tabelle 4-41 dargestellt.

Die Studienpopulation veränderte sich durch den zum Datenschnitt vom 07. April 2020 eingeschlossenen Probanden nicht wesentlich (siehe Tabelle 4-38). Das mediane Alter in der Kohorte A lag nun bei 55,5 Jahren (Spanne 26-77) und es waren weiterhin mehr Frauen (61,1 %) als Männer (38,9 %) eingeschlossen. Der überwiegende Anteil der Probanden war weißer Abstammung (73,1 %) und gemessen am ECOG-Performance Status in guter Allgemeinverfassung mit einem Anteil von 42,6 % ECOG 0 und 52,8 % ECOG 1.

Zudem waren auch die Baseline-Krankheitscharakteristika in der Kohorte A im Vergleich zum initialen Datenschnitt sehr ähnlich (siehe Tabelle 4-40). Der überwiegende Anteil in der Kohorte A hatte ein histologisch bestätigtes iCCA mit 99,1 % und zuvor mindestens eine systemische Therapie zur Behandlung des Krebses erhalten (99,1 %). Ein Anteil von 35,2 % in der Kohorte A hatte bereits eine Operation zur Behandlung des Krebses oder eine Strahlentherapie (26,9 %).

#### *Genetische Veränderungen im FGF/FGFR*

Vor dem Screening für die Studie wiesen 85 Probanden einen genomischen Testreport eines zertifizierten lokalen Labors auf (13 Probanden) oder hatten einen kommerziellen FoundationOne-Bericht der Foundation Medicine. Diese existierenden Berichte wurden für die Zuordnung zu den Kohorten verwendet, während die Berichte von lokalen Laboren durch das zentrale Genomik-Labor unter Verwendung des klinischen Foundation Medicine clinical trial assay (CTA) bestätigt wurden. Die weiteren eingeschlossenen 82 Probanden ohne vorherigen Bericht durchliefen das Pre-Screening unter Verwendung des klinischen Foundation Medicine CTA. Relevante identifizierte genomische Veränderungen wurden für die Zuteilung zu den Kohorten verwendet, und sind in Tabelle 4-42 dargestellt.

Das zentrale Labor konnte den *FGF/FGFR*-Status vom lokalen Genomik-Labor bei zwei Teilnehmern aufgrund technischer Probleme mit der Gewebeprobe nicht bestätigen; einer dieser Teilnehmer hatte ein von einem lokalen Labor identifiziertes *FGFR2*-Rearrangement mit einem identifizierten Fusionspartner und wurde der unbestimmten Kohorte zugeordnet. Der

andere Proband wurde lokal als *FGF/FGFR*-negativ identifiziert und fälschlicherweise der Kohorte C zugeordnet.

Tabelle 4-42: *FGF/FGFR*-Veränderungen, die durch das zentrale Genomik-Labor in  $\geq 2$  Probanden der Kohorte A und B identifiziert wurden

<b><i>FGF/FGFR</i> Veränderung, n</b>	<b>Kohorte A (N = 107)</b>
FGFR2-BICC1	31
FGFR2-N/A	5
FGFR2-KIAA1217	4
FGFR2-AHCYL1	3
FGFR2-ARHGAP24	2
FGFR2-AFF4	2
FGFR2-CCDC6	2
FGFR2-MACF1	2
FGFR2-NOL4	2
FGFR2-NRAP	2
FGFR2-PAWR	2
FGFR2-SLMAP	2
	<b>Kohorte B (N = 20)</b>
FRS2 Amplifikation	7
FGF3, FGF4, FGF19 Amplifikation	5
FGFR2 p.C382R Mutation	4
FGF, fibroblast growth factor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; FRS, fibroblast growth factor receptor substrate Quelle: CSR FIGHT-202 Listing 2.4.10.	

### ***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

### Studie von Jain et al. 2018 (Kontrollpopulation)

Eine detaillierte Darstellung der Studie nach STROBE ist Anhang 4-Ezu entnehmen.

In der multizentrischen, retrospektiven Studie von Jain et al. 2018 wurde der natürliche Verlauf des CCA mit genomischen Aberrationen (GA) des *FGFR*-Gens, die prognostische Rolle koexistierender GAs und die Ergebnisse einer anti-FGFR Therapie bei Patienten mit diagnostiziertem biliären Karzinom und bekannten genetischen Status des *FGFR* untersucht.

### Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Studie, basierend auf den klinischen Datenbanken oder Registern aus den vier Haupt-Krebszentren in den USA: University of Texas MD Anderson Cancer Center, Ohio State University Cancer Center, Mayo Clinic und University of California, San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center.

#### Beobachtungsgruppen:

Folgende Gruppen wurden in Bezug auf die beschriebenen Studienziele untersucht:

- positiv für *FGFR* GA
- negativ für *FGFR* GA (*FGFR* Wildtyp [wt])

Es wurden Daten aus den klinischen Datenbanken oder Registern der vier eingeschlossenen Haupt-Kliniken erhoben, wenn Patienten zwischen Januar 2000 und Dezember 2015 ein pathologisch bestätigtes biliäres Karzinom aufwiesen und über mindestens 3 Monate Follow-up verfügten.

#### Einschlusskriterien

1. Pathologisch bestätigtes malignes biliäres Karzinom zwischen Januar 2000 und Dezember 2015 mit mindestens 3 Monaten Follow-up
2. Bestätigte genomische *FGFR*-Veränderung (*FGFR19*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, oder *FGFR4*) nach molekularer Untersuchung mittels Next Generation Sequencing mit einer allgemein genutzten Plattform (Foundation One; Foundation Medicine, Cambridge, MA)



3. oder statt Nr. 2 negativ für eine genomische Veränderung nach molekularer Untersuchung bestätigt mittels Next Generation Sequencing mit einer allgemein genutzten Plattform (Foundation One; Foundation Medicine, Cambridge, MA)

Basierend auf den Einschlusskriterien waren 377 Probanden für die Teilnahme an der Studie geeignet.

### Ziele und Endpunkte der Studie

Das primäre Studienziel und der primäre Endpunkt der Studie war die Ermittlung des Gesamtüberlebens (Overall Survival) ab dem Zeitpunkt der initialen Diagnose durch Biopsie bis zum Zeitpunkt des Todes. Das sekundäre Studienziel und sekundäres Zielkriterium war die Bestimmung des Progressions-freien-Überlebens (PFS) ab dem Zeitpunkt der Diagnose bis zum Zeitpunkt der radiologischen Progression oder Tod.

### Analysezeitraum

In der Studie wurden Daten aus den klinischen Datenbanken oder Registern der vier eingeschlossenen Haupt-Kliniken erhoben, wenn Patienten zwischen Januar 2000 und Dezember 2015 ein pathologisch bestätigtes biliäres Karzinom und mindestens ein 3-monatiges Follow-up aufwiesen.

### Statistische Analysen

Das Gesamtüberleben (OS) war der primäre Endpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der ersten Diagnose durch Biopsie bis zum Zeitpunkt des Todes. Patienten, von denen nicht bekannt war, dass sie gestorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Folgekontakts zensiert. Das Gesamtüberleben (OS) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Es wurde der Log-Rank-Test für diskrete Variablen und das Cox-Proportional-Hazards-Modell für kontinuierliche Variablen zur Prüfung der Assoziationen von klinisch/genetische Merkmale mit OS und zur Bestimmung der Hazard Ratios (HRs) und 95 % KIs verwendet. Alle Variablen, die in der univariablen Analyse signifikant waren ( $p < 0,05$ ), und die Variablen, die von Interesse waren, wurden in das multivariable Cox-Proportional-Hazards-Modells integriert. Alle Analysen wurden mit der Software R Version 3.1.0 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) durchgeführt. Das OS wurde jeweils grafisch (und tabellarisch) unter Angabe der Patientenzahl (N; %) der medianen Überlebenszeit (Monate), des korrespondierenden 95 % Konfidenzintervalls (KI) und des p-Wertes der multivariablen Analyse dargestellt.

Als ein sekundärer Endpunkt wurde PFS erhoben. PFS wurde kalkuliert ab Datum der Diagnose bis zum Datum der radiologischen Progression oder dem Tod. PFS wurde grafisch mittels Kaplan-Meier-Methode unter Angabe der Patientenzahl (N; %), der medianen PFS (Monate) und des korrespondierenden 95 % Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.

### *Subgruppenanalysen:*

Es wurde das OS verschiedener Subgruppen analysiert

- Patienten mit *FGFR* GA mit anti-*FGFR*-Therapie vs. keine anti-*FGFR*-Therapie (hier bezeichnet als „Standardtherapie“)
- Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit *FGFR* GA vs. negativ für *FGFR* GA
- Patienten mit *FGFR* GA vs. negativ für *FGFR* GA
- Patienten mit *FGFR* GA (ohne Probanden mit anti-*FGFR*-Therapie) vs. negativ für *FGFR* GA

### Studienpopulation

Es wurden insgesamt 377 Probanden in die Studie eingeschlossen. Diese wurden nach *FGFR* GA Status 2 Gruppen zugeordnet:

- Positiv für *FGFR* GA (n = 95)
- Negativ für *FGFR* GA (n = 282)

Für die in dieser Nutzenbewertung relevanten Analysen des OS der Population mit *FGFR* GA ohne anti-*FGFR*-Therapie (hier benannt als „Standardtherapie“) vs. mit anti-*FGFR*-Therapie wurden insgesamt n = 86 Probanden in die Analyse eingeschlossen

- Positiv für *FGFR* GA mit so genannter „Standardbehandlung“ (n = 50)
- Positiv für *FGFR* GA mit anti-*FGFR*-Therapie (n = 36)

### Demographische Daten und Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studienpopulation mit *FGFR*-GAs sind in Tabelle 4-41 im Überblick dargestellt. Die Baseline-Daten zeigen ein überwiegender Anteil der Patienten an Frauen (63,2 %), die über 40 Jahre alt (80 %; medianes Alter 56 [Spanne 22-82] und weißer Abstammung (81,1 %) sind.

In der gesamten Studienpopulation der Probanden mit *FGFR* GAs hatten 87,4 % der Patienten die Diagnose iCCA. Lediglich 4,2 % der Patienten wies ein eCCA oder Malignome der Gallenblase (8,4 %) auf. Die meisten Probanden waren zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in Stadium III oder IV (64,2 %). Fast alle Patienten (90,1 %) hatten bereits mindestens eine Linie systemischer Therapie erhalten. Zudem unterzog sich ein Teil der Probanden einer Radiotherapie (28,4 %) oder einer Operation zur Behandlung des Krebses (43,2 %). Ein Anteil von 36 Probanden (41,9 %) erhielt eine anti-*FGFR* Therapie.

### Genetische Veränderungen im *FGF/FGFR*

Die am häufigsten festgestellte *FGFR* GA war die *FGFR2*-Fusion bei 63 Probanden. Andere genomische Veränderungen (n = 32) umfassten u. A. Mutationen im *FGFR2*-Gen und Amplifikationen der Gene *FGFR3* (n = 6) oder *FGFR19* (n = 11). Eine Übersicht der festgestellten *FGFR* GAs ist Tabelle 4-43 zu entnehmen.

Tabelle 4-43: Häufigkeitsverteilung der genomischen Aberrationen im *FGFR* Gen

Gene	Anzahl der Patienten (%)	Anzahl der Patienten		
		Fusion	Amplifikation	Mutation
<i>FGFR19</i>	11 (11,6)	0	11	0
<i>FGFR1</i>	2 (2,1)	0	0	2
<i>FGFR2</i>	74 (77,9)	63	1	7
<i>FGFR3</i>	7 (7,4)	1	6	1
<i>FGFR4</i>	2 (2,1)	0	0	2

Die meisten *FGFR2*-Fusionen traten in Patienten mit iCCA auf mit einem Anteil von 95,2 % (n = 60) auf. Zwei *FGFR2*-Fusionen wurden in Patienten mit Gallenblasenkarzinom und einmal in einem Patienten mit eCCA beobachtet. Der häufigste Fusionspartner von *FGFR2* war *BICC1* (12,7 %).

In der univariaten Analyse des OS von Patienten mit *FGFR* GAs konnte kein signifikanter Unterschied im medianen OS von Patienten mit *FGFR2*-Fusionen oder anderen genomischen *FGFR* GAs beobachtet werden (37 vs. 33 Monate; p = 0,657).

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie von Jain et al. 2018 waren hauptsächlich weiße Probanden aus den vier Haupt-Krebszentren in den USA eingeschlossen. Die univariate Analyse des Einflusses der Abstammung in der Population der Probanden mit *FGFR* GAs zeigte keinen signifikanten Unterschied der Abstammung auf das mediane OS. Zudem werden CCA-Patienten in den USA in der Zweitlinie nach den internationalen Leitlinien der NCCN behandelt, welche ähnliche Empfehlungen wie die ESMO und die DGHO hinsichtlich der Behandlung geben [27, 48-50]. Daher kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

### Vergleichbarkeit der Studien

#### *Patientenpopulation*

Die Kohorte A der Studie FIGHT-202 und der Population mit *FGFR* GAs aus der Studie von Jain et al. 2018 sind bezüglich der Baseline- und Krankheitscharakteristika ausreichend vergleichbar. Für den indirekten Vergleich werden die Daten des aktuellen Datenschnitts der Studie FIGHT-202 vom 07. April 2020 herangezogen. Daher werden im Folgenden diese Daten für die Bewertung der Vergleichbarkeit der Populationen zu Grunde gelegt. In beiden Studienpopulationen waren erwachsene Patienten mit diagnostiziertem CCA - hauptsächlich iCCA - eingeschlossen (99,1 % vs. 87,4 %) deren Erkrankung bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium war (67,5 % vs. 64,2 %). Der überwiegende Anteil der Probanden war weiblich (61,1 % vs. 63,2 %), im medianen Alter vergleichbar alt mit jeweils 55,5 vs. 56,0 Jahren und von weißer Abstammung (73,1 % vs. 81,1 %). Die Therapie des Krebses erfolgte in ähnlicher Weise mit mindestens einer Linie Chemotherapie (99,1 % vs. 90,5 %), Radiotherapie (26,9 % vs. 28,4 %) und/oder Operation (35,2 % vs. 43,2 %). Einzig im Status des *FGFR2*-Gens liegt ein Unterschied vor. In der Studie FIGHT-202 waren in der Kohorte A ausschließlich Probanden mit *FGFR2*-Fusion eingeschlossen, während in der Studie von Jain et al. 2018 63 von 95 Probanden (77,9 %) eine *FGFR2*-Fusion aufwiesen. Jedoch zeigte eine univariate Analyse des OS von Patienten mit *FGFR* GAs keinen signifikanten Unterschied im medianen OS von Patienten mit *FGFR2*-Fusionen und anderen genomischen *FGFR* GAs (37 vs. 33 Monate;  $p = 0,657$ ). Zudem zeigten laut Angaben von Jain et al. 2018 die Patienten mit anderen *FGFR* GAs einen ähnlichen Krankheitsverlauf und Ansprechen auf die Therapie wie Patienten mit *FGFR2*-Fusionen [9]. Daher besteht in dieser Kohorte kein Effekt der anderen *FGFR* GAs auf das mediane OS und die Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation der Studie FIGHT-202 ist gegeben.

### *Versorgungskontext*

Beide Studien wurden als multizentrische Studien durchgeführt und schlossen hauptsächlich weiße Probanden ein. Die Studie von Jain et al. wurde ausschließlich in den USA in den 4 Haupt-Krebszentren durchgeführt. Eine Analyse des Einflusses der Abstammung auf das mediane OS zeigte keinen signifikanten Unterschied auf das mediane Gesamtüberleben. Die Studie FIGHT-202 schloss auch europäische Zentren ein. Eine Subgruppenanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss der Region auf die Haupt-Wirksamkeitsendpunkte ORR und PFS. Aus Sicht des pU ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

### *Patientenrelevante Endpunkte*

In beiden Studien wurde das Gesamtüberleben und das PFS als Endpunkt erhoben. Einzig für das OS lagen Daten aus der Studie von Jain et al. für Patienten mit *FGFR* GAs und der hier bezeichneten „Standardtherapie“ (90,5 % Chemotherapie) bzw. keine anti-*FGFR*-Therapie vor. Patienten, die eine anti-*FGFR*-Therapie erhielten, entsprechen nicht der vom G-BA vorgegebenen zVT „Best Supportive Care“ und wurden nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt. Experimentelle Therapien ohne Zulassung werden explizit als zVT ausgeschlossen [10].

Daher wird der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Die Operationalisierung des Endpunktes war in beiden Studien hinsichtlich des Beginns ab dem das OS berechnet wurde, unterschiedlich. In der Studie von Jain et al. 2018 wurde das OS ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) berechnet, während in der Studie FIGHT-202 das Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der ersten Einnahme des Studienmedikamentes (OS2) definiert wurde [9, 33]. Da in der Studie FIGHT-202 patientenindividuelle Daten zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen, wurde das OS1 post-hoc nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. In beiden Studien wurden die Probanden jeweils zum Zeitpunkt des letzten Folgekontaktes zensiert [9, 33]. Die Auswertung erfolgte jeweils mit der Kaplan-Meier-Methode [9, 33].

### *Zusammenfassung*

Die beiden Studien weisen vergleichbare Strukturmerkmale hinsichtlich der Studienpopulation und des Versorgungskontextes. Die Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes OS unterschied sich hinsichtlich des Zeitpunkts des Beginns ab dem OS berechnet wurde. Durch Verwendung patientenindividueller Daten aus der Studie FIGHT-202 konnte OS1 bestimmt werden und die Vergleichbarkeit der beiden Endpunkte hergestellt werden.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht darin, dass in der Studie von Jain et al. auch ein Anteil von 32,1 % an Probanden eingeschlossen war, der keine *FGFR2*-Fusion

aufwies. Eine univariate Analyse zeigte aber keinen signifikanten Einfluss der anderen *FGFR* GAs auf das mediane Überleben dieser Kohorte. Außerdem wiesen die Patienten mit anderen *FGFR* GAs einen ähnlichen Krankheitsverlauf und Ansprechen auf die Therapie wie Patienten mit *FGFR2*-Fusionen auf [9]. Daher besteht in dieser Kohorte kein Unterschied zwischen dem Vorhandensein einer *FGFR2*-Fusion oder der anderen *FGFR* GAs auf das OS und die Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation der Studie FIGHT-202 ist gegeben.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
zbAM							
FIGHT-202	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
zVT							
Jain et al.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Es handelt sich jeweils um nicht randomisierte Studien; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da diese Studientypen generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials entfällt daher.

Die Studie von Jain et al 2018 wurde als retrospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials entfällt daher.

Im nicht adjustierten indirekten Vergleich wurde der Endpunkt Gesamtüberleben ab Diagnose betrachtet. Hierbei handelt es sich um einen eindeutig feststellbaren Endpunkt, der dadurch generell ein geringes Verzerrungspotential aufweist, unabhängig vom studienübergreifenden Verzerrungspotential.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
FIGHT-202	Gesamt- überleben (OS)	ORR	DoR	PFS	DCR	Zeit bis zum Ansprechen & Dauer der Behandlung	EORTC QLQ- C30 und EORTC QLQ- BIL21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate TEAEs</li> <li>• SUEs</li> <li>• TEAEs nach Schweregrad</li> <li>• TEAEs nach SOK und PT</li> <li>• TEAEs von klinischem Interesse</li> </ul>
Jain et al. 2018	Gesamt- überleben (OS)					Nicht zutreffend		
DCR = Krankheitskontrollrate; DoR = Dauer des Ansprechens; EORTC = European Organization for Research and Treatment Center; ORR = Objektive Ansprechrate; PFS = Progressionsfreies Überleben; PT = Preferred Term; SOK = Systemorganklasse; SUE = Schweres unerwünschtes Ereignis; TEAE = Therapie-bedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)								

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIGHT-202	<p><u>Definition</u></p> <p>Als Gesamtüberleben wird die Anzahl der Tage vom ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Nach der letzten Studiendosis, bestätigter Progression der Erkrankung oder dem Start einer neuen Anti-Krebs Behandlung wurden die Probanden mindestens alle 12 Wochen kontaktiert, um ihren Überlebensstatus aufzunehmen, solange bis zum Tod des Probanden, Widerruf des Einverständnisses oder dem Ende der Studie, je nachdem was zuerst eintritt.</p>

Statistische Analysen:

Das Gesamtüberleben war als sekundäres Zielkriterium im CSR für die Kohorten A, B und C formuliert.

Gemäß SAP wird die Anzahl der verstorbenen und der zensierten Probanden zusammengefasst. Das Gesamtüberleben wird nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Kaplan-Meier-Schätzung des medianen OS wird mit 95 % KI präsentiert. Das 95 % KI für OS wird nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet [51]. Versuchspersonen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben sind, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Das Datum des Todes wird anhand des Sterberichts und der electronic case report form (eCRFs) zur Survival Follow-Up bestimmt. Probanden, die zum Zeitpunkt der Analyse als lost to follow-up gemeldet sind oder noch am Leben sind, werden rechts zensiert, und zwar zu dem früheren der beiden Zeitpunkte, dem Datum, an dem der Proband zuletzt lebend bekannt war, und dem Stichtag der klinischen Daten für die Analyse. Das letzte bekannte lebende Datum ist definiert als das spätere Datum des letzten Studienbesuchs und das Datum, an dem der Proband das letzte Mal aus den Survival Follow-Up und Probanden-Status im eCRFs lebendig bekannt war.

Die OS-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C basierend auf der Efficacy-Evaluatable-Population durchgeführt.

Zusätzliche Analysen:

1. Das OS der Kohorte A wurde Post-hoc getrennt nach Ansprechen (CR/PR, SD und PD) basierend auf der Efficacy-Evaluatable-Population (3. Datenschnitt zum 15. Oktober 2019) mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und wird im Dossier präsentiert.

2. Das OS der Kohorte A wurde Post-hoc getrennt nach Ansprechen (CR/PR, SD und PD) basierend auf der Efficacy-Evaluatable-Population (3. Datenschnitt zum 15. Oktober 2019) mit der Kaplan-Meier-Methode ab Datum der Diagnose (OS1) analysiert und wird im Dossier präsentiert.

Addendum 2 zum CSR

Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, präsentiert. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie die 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“) hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits-Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt zum 07. April 2020 im Anhang dargestellt.

Jain et al.

Definition

Als Gesamtüberleben wird die Anzahl der Tage vom ersten Tag der Diagnose durch Biopsie bis zum Zeitpunkt des Todes definiert.

Erhebungszeitpunkte:

Alle Patienten die im Zeitraum von Januar 2000 – Dezember 2015 in einer der vier eingeschlossenen Zentren eine pathologisch bestätigte Diagnose eines biliären Karzinoms hatten und mindestens 3-monatigen nachbeobachtet wurden.

Statistische Analysen:

Das Gesamtüberleben (OS) war der primäre Endpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der ersten Diagnose durch Biopsie bis zum Zeitpunkt des Todes. Patienten, von denen nicht bekannt war, dass sie gestorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Folgekontakts zensiert. Das Gesamtüberleben (OS) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Es wurde der Log-Rang-Test für diskrete Variablen und das Cox-Proportional-Hazards-Modell für



kontinuierliche Variablen zur Prüfung der Assoziationen von klinisch/genetische Merkmale mit OS und zur Bestimmung der Hazard Ratios (HRs) und 95 % KIs verwendet. Alle Variablen, die in der univariablen Analyse signifikant waren ( $p < 0,05$ ), und die Variablen, die von Interesse waren, wurden in das multivariable Cox-Proportional-Hazards-Modells integriert. Alle Analysen wurden mit der Software R Version 3.1.0 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) durchgeführt. Das OS wurde jeweils grafisch (und tabellarisch) unter Angabe der Patientenzahl (N; %) der medianen Überlebenszeit (Monate), des korrespondierenden 95 % Konfidenzintervalls (KI) und des p-Wertes der multivariablen Analyse dargestellt.

#### Zusätzliche Analysen:

Aus der Studie von Jain et al. 2018 werden Daten zum Gesamtüberleben (OS) ab Datum der Diagnose berichtet, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden. In dieser Studie werden OS-Daten und eine Kaplan-Meier-Analyse von Patienten berichtet, die eine FGFR-GA aufweisen und eine der verfügbaren Behandlungsoptionen (ausgenommen anti-FGFR Therapie) erhalten haben [9]. Diese Daten wurden für den indirekten Vergleich berücksichtigt, da sie der vom G-BA definierten zVT „Best Supportive Care“ entsprechen. Für den indirekten Vergleich des Endpunktes OS wurde das Hazard Ratio der Behandlung mit Pemigatinib im Vergleich zur Kontrollpopulation von Jain et al 2018 berechnet. Da keine patientenindividuellen Daten der Studie von Jain et al. vorlagen, wurde das Hazard Ratio nach Tierney et al. 2007 mit der Methode 11 berechnet [12]. Für diese Analyse werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten und den ausgewiesenen Personen unter Risiko aus den Kaplan-Meier-Analysen herangezogen [12].

Dazu wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu ausgewählten Zeitpunkten (12-Monatsintervall) der von Jain et al. 2018 veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurve mit dem Programm WebPlotDigitizer Version 4.3 extrahiert.

Da sich die berichteten Zeitpunkte mit Patienten unter Risiko zwischen den Studien unterschieden (20 Monatsintervall in Jain et al; 12 Monatsintervalle in FIGHT-202), wurden die Daten von Jain et al. der folgenden Zeitpunkte basierend auf den vorliegenden Daten interpoliert: 12 Monate, 36 Monate, 48 Monate, 72 Monate und 108 Monate. Für die Zeitpunkte 24 Monate und 84 Monate, werden die von Jain et al. angegebenen Daten zu Monat 20 bzw. 80 verwendet, da es sich um die beste Näherung handelt. Als Sensitivitätsanalyse wurde die „Methode 10“ von Tierney et al. 2007 verwendet. Nach dieser Methode werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu festen Zeitpunkten (3, 6, 9 Monate, danach im 12-Monatsintervall) herangezogen und die maximale Follow-up Zeit von 140 Monaten herangezogen. In diesem Modell wird eine konstante Zensierung angenommen [12].

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
Jain et al. 2018	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Unklar	Ja	Entfällt <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Es handelt sich jeweils um nicht randomisierte Studien; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da diese Studientypen generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt Gesamtüberleben waren die Endpunkterheber entsprechend des offenen Designs nicht verblindet. Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten *FGF/FGFR*-Status zugeordnet waren. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Bei nicht randomisierten Studien ist insbesondere die Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen / adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren für die Bewertung des Verzerrungspotentials von Bedeutung [11]. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Studie FIGHT-202 mit der Kontrollpopulation aus der Studie von Jain et al. wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu belegen. Jedoch kann ein Bias durch unbekannte Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden. Hiervon ausgenommen ist der „dramatische“ Effekt einer Intervention (z. B. RR von 5-10 auf einem Signifikanzniveau von  $\leq 1\%$ ), der durch Störgrößeneinflüsse allein nicht mehr plausibel erklärt werden kann [11].

Der Beleg eines „dramatischen“ Effekts kann zur Bewertung des Zusatznutzens ausreichend sein [...], Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie [11]. Bei der Studie von Jain et al. handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Studie zur Bestimmung des natürlichen Krankheitsverlaufs von Patienten mit biliären

Karzinomen und bekanntem Status der *FGFR* Gene. Die Ergebnisse zur Kontrollpopulation bestehen damit ausschließlich aus retrospektiv erhobenen Daten aus den vier Hauptkrebszentren der USA [9]. Die retrospektive Erhebung der Daten kann zu Verzerrungen führen.

Aufgrund des retrospektiven, nicht-kontrollierten Charakters der Studie wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Dennoch können gemäß dem IQWiG Methodenpapier auch Studien mit niedriger Qualität im Einzelfall für bestimmte Endpunkte Resultate hoher Ergebnissicherheit liefern [11].

In diesem Zusammenhang ist weiterhin zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Cholangiokarzinom um eine seltene Erkrankung handelt, für die in der zweiten Therapielinie bisher keine zugelassene Behandlungsoption existiert, abgesehen von Patienten mit *NTRK*-mut positiven Tumoren, die mit dem Wirkstoff Larotrectinib behandelt werden können [52]. Diese Behandlung weist jedoch kaum Relevanz aufgrund der geringen Fallzahlen beim CCA auf. Nur etwa 0,75 % aller CCA-Patienten haben einen *NTRK*-mut positiven Tumor [53]. Die Daten von Jain et al. stellen die derzeit beste verfügbare Evidenz zum OS für diese molekulare Subgruppe mit *FGFR* GAs (13-15 % der CCA-Patienten) dar [9, 54, 55]. Früher veröffentlichte Daten von Javle et al. 2016 zeigen für eine kleinere Gruppe von Patienten mit biliären Karzinom und *FGFR* GA (n = 20) ähnliche Ergebnisse mit statistisch signifikantem längeren Gesamtüberleben (OS) ab Diagnose im Vergleich zu keiner *FGFR* GA (p = 0,005) und bestätigen die Evidenz von Jain et al. 2018 [54].

Die statistische Auswertung des Endpunktes OS basierte auf allen Probanden der Population mit *FGFR* GAs mit Behandlung (n = 50) und schloss daher alle Patienten ein, die mit einer verfügbaren Behandlungsoption – welche der vom G-BA festgelegten zVT BSC entspricht [10] – behandelt wurden. Die Zuordnung zur Gruppe der Probanden mit *FGFR* GAs beruhte auf einer standardisierten Methode zur Bestimmung des Genstatus (NGS oder FISH) [9].

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte wie im Methodenteil beschrieben [9]. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor; die Standards der Berichterstattung nach STROBE wurden erfüllt. Da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung der Studie FIGHT-202 orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

Auf das TREND Statement wird als Berichtsstandard für nicht randomisierte vergleichende Studien in Abschnitt 4.2.5.1 verwiesen. Um eine vollständige Darstellung der vorliegenden Evidenz aus nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studien zu gewährleisten wird soweit möglich dieser Standard eingehalten.

Gemäß dem TREND Statement sind die Ergebnisse zu den primären und sekundären Endpunkten vollständig zu berichten. Im Ergebnisbericht sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind zu berichten [56]. Das TREND Statement wird für alle Endpunkte aus der Studie FIGHT-202 angewendet; die Vorgehensweise wird bei denen im weiteren Verlauf des Dokuments berichteten Endpunkten nicht mehr gesondert diskutiert.

Die Darstellung der Studie von Jain et al. 2018 orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem STROBE-Statement.

Auf das STROBE Statement wird als Berichtsstandard für Beobachtungsstudien in Abschnitt 4.2.5.1 verwiesen. Um eine vollständige Darstellung der vorliegenden Evidenz aus der Studie von Jain et al. 2018 zu gewährleisten, wird soweit möglich dieser Standard eingehalten [57].

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Beide Studien wurden als multizentrische Studien durchgeführt und schlossen hauptsächlich weiße Probanden ein. Die Studie von Jain et al. 2018 wurde ausschließlich in den USA in den 4 Haupt-Krebszentren durchgeführt. Eine Analyse des Einflusses der Abstammung auf das mediane OS zeigte keinen signifikanten Unterschied auf das mediane Gesamtüberleben [9]. Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Eine Subgruppenanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss der Region auf die Haupt-Wirksamkeitsendpunkte ORR und PFS [6].

Aus Sicht des pU ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

## Ergebnisse der Studie FIGHT-202

### Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der ersten Einnahme von Pemigatinib (OS2)

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 22. März 2019 waren 67 Probanden (62,6 %) der Kohorte A am Leben und wurden für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Das mediane Follow-Up betrug 15,44 Monate (Spanne 7,0 - 24,7).

Die Überlebensrate zu Monat 6 und Monat 12 betrug in der Kohorte A 88,6 % (95 % KI 80,8, 93,4) respektive 77,4 % (95 % KI 56,4, 76,3). Insgesamt ergab sich ein medianes OS von 21,06 Monaten (95 % KI 14,82, NE). Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Kohorte A ist in Abbildung 4-8 dargestellt.

In Kohorte B und C waren jeweils 4 Probanden (Kohorte B 20 %, Kohorte C 22,2 %) zum initialen Datenschnitt am Leben und wurden zum letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Das mediane Follow-up betrug für Kohorte B 19,94 Monate (Spanne 16,2 – 23,5) und war in Kohorte C etwas länger mit 24,18 Monaten (95 % KI 22,0 – 26,1). Das mediane OS in Kohorte B und C betrug 6,70 Monate (95 % KI 2,10, 10,55) respektive 4,02 Monate (95 % KI 2,33, 6,47). Die Überlebensrate, welche anhand des Kaplan-Meier-Schätzers bestimmt wurde, lag zu Monat 9 in Kohorte B etwas höher als in Kohorte C mit 33,7 % (95 % KI 13,9, 54,9) versus 25,0 % (95 % KI 7,8, 47,2). Zu Monat 12 sank diese weiter ab auf 22,5 % (95 % KI 7,0, 43,2) in Kohorte B und 12,5 % (95 % KI 2,1, 32,8) in Kohorte C. Die Kaplan-Meier-Kurve der Kohorten B und Kohorte C ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A FGFR2- Rearrangements  (N = 107)	Kohorte B Andere FGF/FGFR- Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen  (N = 18)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der verstorbenen Probanden	40 (37,4)	16 (80,0)	14 (77,8)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	67 (62,6)	4 (20,0)	4 (22,2)
Medianes Follow-up (Monate); Min, Max	15,44 (7,0 - 24,7)	19,94 (16,2 - 23,5)	24,18 (22,0 - 26,1)
Medianes OS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	21,06 (14,82, NE)	6,70 (2,10, 10,55)	4,02 (2,33, 6,47)
KM-Schätzer (95 % KI) des OS nach			
3 Monaten	96,2 (90,3, 98,6)	67,4 (41,2, 83,9)	68,8 (40,5, 85,6)
6 Monaten	88,6 (80,8, 93,4)	50,5 (26,4, 70,5)	31,3 (11,4, 53,6)
9 Monaten	77,4 (68,0, 84,4)	33,7 (13,9, 54,9)	25,0 (7,8, 47,2)
12 Monaten	67,5 (56,4, 76,3)	22,5 (7,0, 43,2)	12,5 (2,1, 32,8)
KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; OS = Gesamtüberleben; QD = einmal täglich 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 <sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet. Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.9 und Tabelle 2.5			

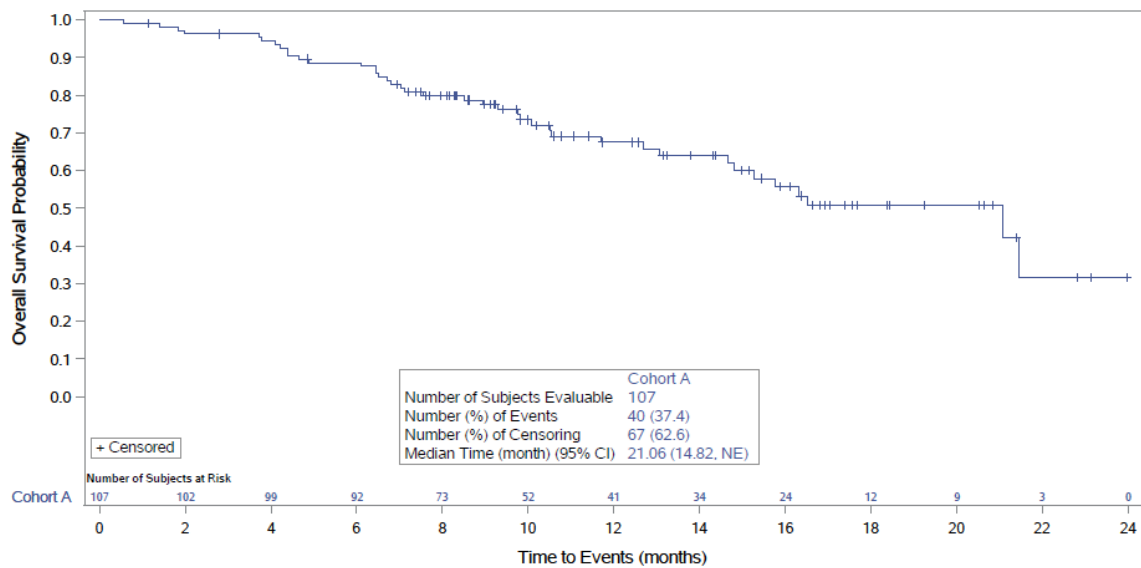


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.2.3.1

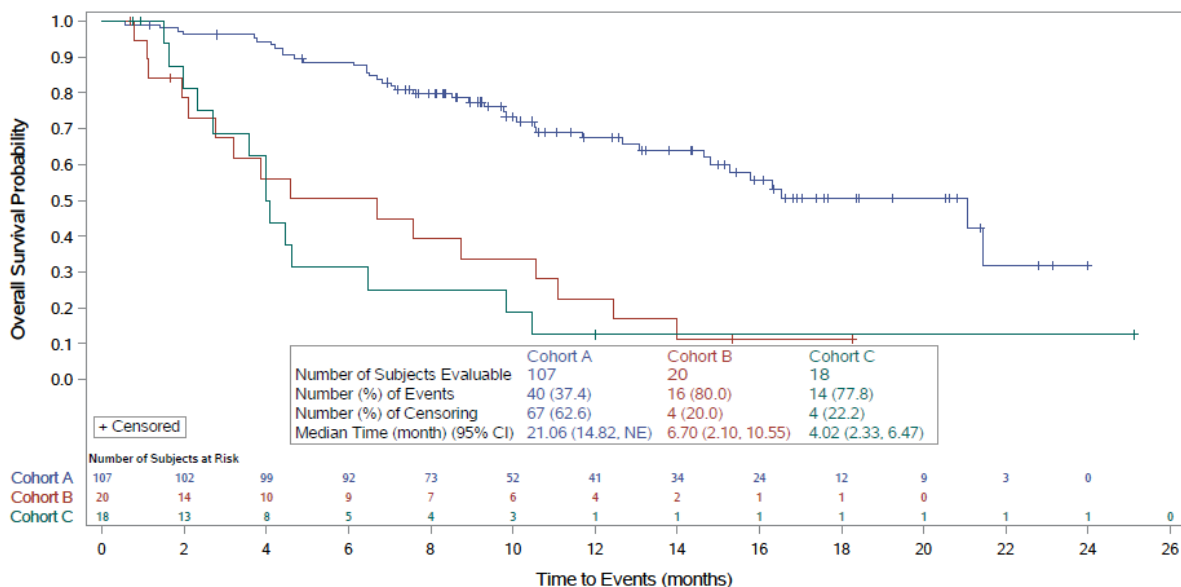


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorten A, B und C, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.2.3

Die aktualisierten Daten des OS zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 bestätigen die vorherigen Ergebnisse. Eine Übersicht der Ergebnisse ist Tabelle 4-49 zu entnehmen. In der Kohorte A waren zu diesem Zeitpunkt 45 Probanden (41,7 %) am Leben und wurden zum letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Das mediane Follow-Up betrug 27,91 Monate.

Die Überlebensrate zu Monat 9 und Monat 12 betrug in der Kohorte A 76,1 % (95 % KI 66,7, 83,2) und 67,3 % (95 % KI 57,4, 75,4). Das mediane Überleben wird mit 17,48 Monaten (95 % KI 14,42, 22,93) angegeben. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Kohorte A zum 4. Datenschnitt ist in Abbildung 4-10 dargestellt.

In Kohorte B und C ergaben sich mit dem 4. Datenschnitt leichte Veränderungen in diesem Endpunkt. In Kohorte B und C waren noch 2 Probanden (10 % respektive 11,8 %) am Leben und wurden zum letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Das mediane Gesamtüberleben wird für die Kohorte B mit 6,70 Monaten (95 % KI 2,10, 10,55) und für Kohorte C mit 3,98 Monaten (95 % KI 1,97, 4,60) angegeben. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Kohorte B und C zum 4. Datenschnitt ist in Abbildung 4-11 dargestellt.



Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie FIGHT-202 vom 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A <i>FGFR2</i> - Rearrangements  (N = 108) <sup>2</sup>	Kohorte B Andere <i>FGF/FGFR</i> - Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen  (N = 17) <sup>2</sup>
<b>Datenschnitt 07. April 2020</b>			
Anzahl (%) der verstorbenen Probanden	63 (58,3)	18 (90,0)	15 (88,2)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	45 (41,7)	2 (10,0)	2 (11,8)
Medianes OS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	17,48 (14,42, 22,93)	6,70 (2,10, 10,55)	3,98 (1,97, 4,60)
KM-Schätzer (95 % KI) des OS nach			
3 Monaten	96,3 (90,4, 98,6)	67,7 (41,6, 84,0)	66,7 (37,5, 84,6)
6 Monaten	88,7 (81,0, 93,4)	50,8 (26,6, 70,7)	26,7 (8,3, 49,6)
9 Monaten	76,1 (66,7, 83,2)	33,8 (13,9, 55,1)	20,0 (4,9, 42,4)
12 Monaten	67,3 (57,4, 75,4)	22,6 (7,0, 43,4)	13,3 (2,2, 34,6)
<p>KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; OS = Gesamtüberleben; QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p><sup>2</sup> 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 <i>FGF/FGFR</i>-Status wurden zur Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p> <p>Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 2.2.9</p>			

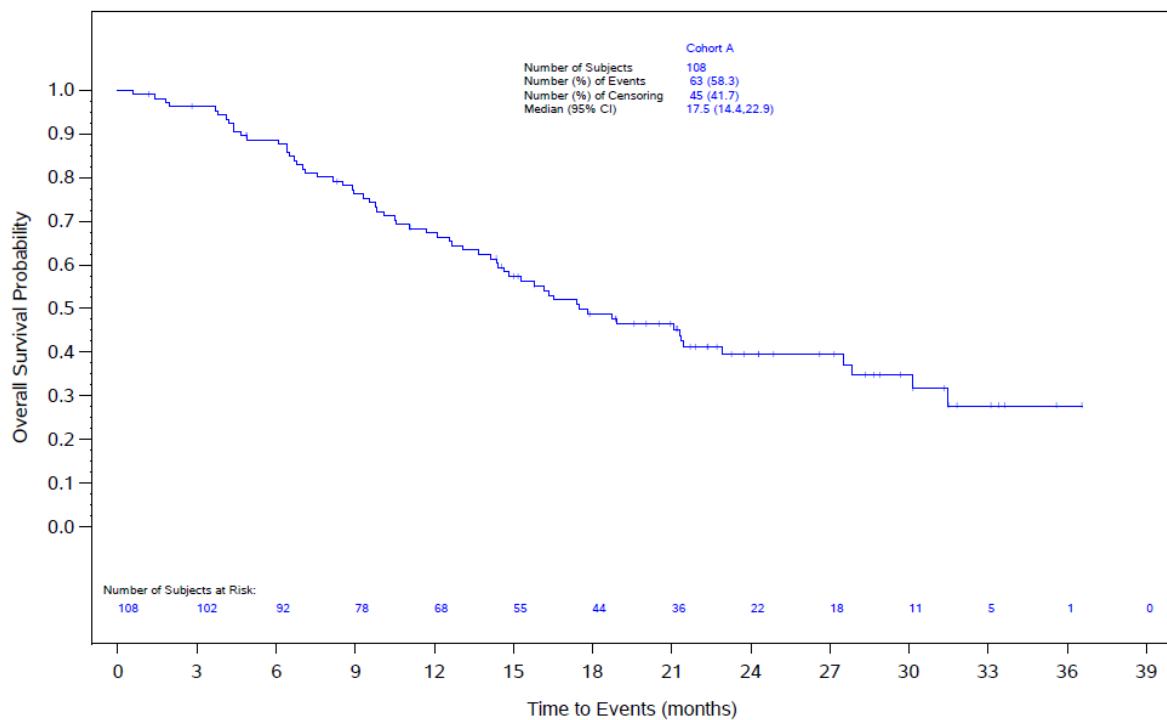


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Datenschnitt 07. April 2020 - Abbildung 4.2.3.1

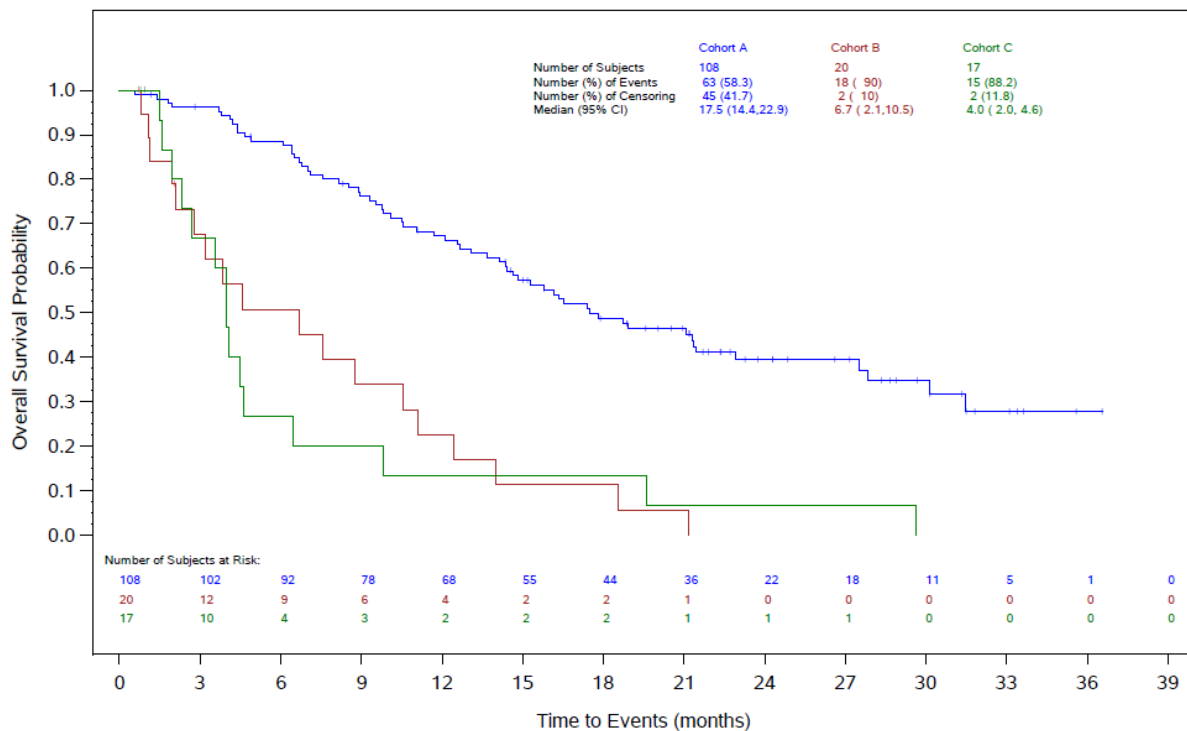


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorten A,B und C, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom April 2020.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Datenschnitt 07. April 2020 - Abbildung 4.2.3

## OS2 der Kohorte A nach Ansprechen

Das Gesamtüberleben der Kohorte A ab Zeitpunkt der ersten Einnahme von Pemigatinib wurde post-hoc nach Ansprechen (CR/PR, SD, PD) mit der Kaplan-Meier-Methode zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 15. Oktober 2019 analysiert. Die Kaplan-Meier-Darstellung ist Abbildung 4-12: zu entnehmen. In Tabelle 4-50 sind die Ergebnisse der Analyse zusammengefasst. Die Analyse des OS nach Ansprechen zeigt, dass 27 von 38 Probanden (71,1 %) mit CR/PR am Leben waren und für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert wurden. Die Wahrscheinlichkeit für OS zu Monat 6 und Monat 12 betrug in der Kohorte A bei Probanden mit CR/PR 0,97 (95 % KI 0,83, 1,00) respektive 0,89 (95 % KI 0,74, 0,96). Zu Monat 24 lag die Wahrscheinlichkeit für OS bei 0,62 (95 % KI 0,40, 0,78). Insgesamt wurde das mediane OS nicht erreicht und konnte daher nicht bestimmt werden (medianes OS = NE; 95 % KI 21,3, NE).

Von den Probanden mit SD waren 24 von 50 Probanden (48 %) am Leben und wurden für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Zu Monat 12 betrug die

Wahrscheinlichkeit für das OS 0,64 (95 % KI 0,49, 0,75) und zu Monat 24 noch 0,38 (95 % KI 0,22, 0,54). Das mediane OS für Probanden mit SD der Kohorte A betrug 15,8 Monate (95 % KI 10,5, NE).

Von den 16 Probanden, die eine Progression aufwiesen (PD) waren 4 Probanden (25 %) am Leben und wurden für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Zu Monat 12 betrug die Wahrscheinlichkeit für OS 0,30 (95 % KI 0,09, 0,54) und zu Monat 24 war dies nicht mehr bestimmbar, da die Probanden entweder zuvor verstarben oder zensiert wurden.

Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 wurden aktualisierte Daten der Kohorte A zum OS ab Datum der Einnahme des Studienmedikamentes nach Ansprechen (CR/PR, SD, PD) post-hoc analysiert. Im Vergleich zum ersten Datenschnitt erreichte ein Proband zu diesem Datenschnitt, der zuvor mit PR bewertet wurde, nun eine IRC-bestätigte CR und ein Proband, der zum initialen Datenschnitt mit SD bewertet wurde, wurde vom IRC mit PR bestätigt. Insgesamt ergeben sich zum OS getrennt nach Ansprechen die folgenden Ergebnisse (siehe auch Tabelle 4-52 und Kaplan-Meier-Darstellung in Abbildung 4-13):

Es waren 25 der 40 Probanden (62,5 %) mit CR/PR zum 4. Datenschnitt am Leben und wurden für das OS zensiert. Die Wahrscheinlichkeit für OS zu Monat 6 und Monat 12 betrug in der Kohorte A bei Probanden mit CR/PR 0,98 (95 % KI 0,84, 1,00) respektive 0,95 (95 % KI 0,81, 0,99). Zu Monat 30 lag die Wahrscheinlichkeit für OS bei 0,57 (95 % KI 0,36, 0,73). Insgesamt wurde der Median nicht erreicht und das mediane OS für Probanden mit CR/PR war nicht bestimmbar (medianes OS = NE; 95 % KI 21,5, NE).

Von den Probanden mit SD waren 15 von 49 Probanden (30,6 %) am Leben und wurden für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Zu Monat 12 betrug die Wahrscheinlichkeit für OS 0,63 (95 % KI 0,48, 0,75) und zu Monat 30 noch 0,27 (95 % KI 0,15, 0,41). Das mediane OS für Probanden mit SD der Kohorte A betrug 15,3 Monate (95 % KI 10,5, 17,8).

Von den 16 Probanden, die eine Progression aufwiesen (PD) waren 4 Probanden (25 %) weiterhin am Leben und wurden für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Zu Monat 12 betrug die Wahrscheinlichkeit für OS 0,30 (95 % KI 0,09, 0,54) und zu Monat 30 war dies nicht mehr bestimmbar, da die Probanden entweder zuvor verstorben waren oder zensiert wurden.

Anhand dieser Analysen aus der Studie FIGHT-202 ist erkennbar, dass Probanden welche CR/PR aufweisen, ein längeres Überleben als Probanden mit PD zeigen. Zudem haben auch Probanden mit SD ein verlängertes OS im Vergleich zu Studienteilnehmern mit PD. Dementsprechend ist das Erreichen einer CR/PR oder SD als einer der wichtigsten Faktoren zu bewerten, um eine Prognose für das OS abzugeben.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 3. Datenschnitt (15. Oktober 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus; Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 107)			
	Alle (n = 107)	CR / PR (n = 38)	SD (n = 50)	PD (n = 16)
<b>3. Datenschnitt 15. Oktober 2019</b>	Alle (n = 107)	CR / PR (n = 38)	SD (n = 50)	PD (n = 16)
Anzahl (%) der verstorbenen Probanden	51 (47,7)	11 (28,9)	26 (52,0)	12 (75,0)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	56 (52,3)	27 (71,1)	24 (48,0)	4 (25,0)
Medianes OS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	18,8 (14,8, NE)	NE (21,3, NE)	15,8 (10,5, NE)	7,1 (4,4, 12,6)
OS (95 % KI) nach				
3 Monaten	0,96 (0,90, 0,99)	1,00 (1,00, 1,00)	0,98 (0,87, 1,00)	0,94 (0,63, 0,99)
6 Monaten	0,89 (0,81, 0,93)	0,97 (0,83, 1,00)	0,94 (0,83, 0,98)	0,60 (0,31, 0,79)
9 Monaten	0,76 (0,67, 0,83)	0,95 (0,81, 0,99)	0,78 (0,64, 0,87)	0,30 (0,09, 0,54)
12 Monaten	0,67 (0,57, 0,75)	0,89 (0,74, 0,96)	0,64 (0,49, 0,75)	0,30 (0,09, 0,54)
18 Monaten	0,50 (0,39, 0,60)	0,72 (0,53, 0,85)	0,42 (0,26, 0,57)	0,22 (0,05, 0,46)
24 Monaten	0,42 (0,30, 0,53)	0,62 (0,40, 0,78)	0,38 (0,22, 0,54)	NE (NE, NE)
<p>CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen; KI = Konfidenzintervall;            KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; QD = einmal täglich, SD = Stabile Erkrankung</p> <p>Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechrate wurden in die die Spalte „Jede“ aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen.</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach FGF/FGFR Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation;</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Adhoc Tabelle 1</p>				

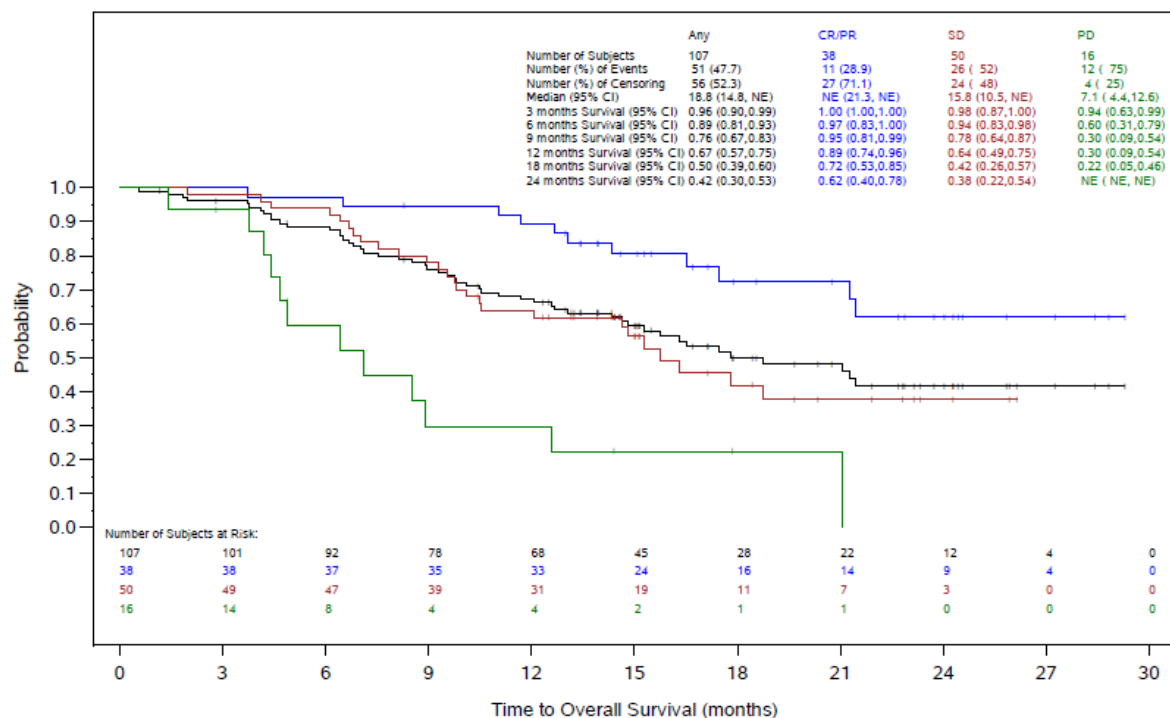


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A nach Ansprechen, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 15. Oktober 2019.

Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechraten wurden in die die Spalte „Jede“ aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen. Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation, CI (KI) = Konfidenzintervall; CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen, NE = Nicht ermittelbar; PD = Progressive Erkrankung; SD = Stabile Erkrankung

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 - Adhoc Abbildung 2

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus; Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 108) <sup>2</sup>			
	Alle (n = 108)	CR / PR (n = 40)	SD (n = 49)	PD (n = 16)
4. Datenschnitt April 2020	Alle (n = 108)	CR / PR (n = 40)	SD (n = 49)	PD (n = 16)
Anzahl (%) der verstorbenen Probanden	63 (58,3)	15 (37,5)	34 (69,4)	12 (75,0)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	45 (41,7)	25 (62,5)	15 (30,6)	4 (25,0)
Medianes OS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	17,5 (14,4, 22,9)	NE (21,5, NE)	15,3 (10,5,17,8)	7,1 (4,4, 12,6)
OS (95 % KI) nach				
3 Monaten	0,96 (0,90, 0,99)	1,00 (1,00, 1,00)	0,98 (0,86, 1,00)	0,94 (0,63, 0,99)
6 Monaten	0,89 (0,81, 0,93)	0,98 (0,84, 1,00)	0,94 (0,82, 0,98)	0,60 (0,31, 0,79)
9 Monaten	0,76 (0,67, 0,83)	0,95 (0,81, 0,99)	0,78 (0,63, 0,87)	0,30 (0,09, 0,54)
12 Monaten	0,67 (0,57, 0,75)	0,90 (0,75, 0,96)	0,63 (0,48, 0,75)	0,30 (0,09, 0,54)
18 Monaten	0,49 (0,39, 0,58)	0,76 (0,59, 0,87)	0,36 (0,22, 0,50)	0,22 (0,05, 0,46)
24 Monaten	0,40 (0,30, 0,50)	0,67 (0,49, 0,80)	0,27 (0,15, 0,41)	0,11 (0,01, 0,36)
30 Monaten	0,36 (0,25, 0,46)	0,57 (0,36, 0,73)	0,27 (0,15, 0,41)	NE (NE, NE)
<p>CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen; KI = Konfidenzintervall;            KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; QD = einmal            täglich, SD = Stabile Erkrankung</p> <p>Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechrate wurden in die die Spalte „Jede“            aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen.</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach FGF/FGFR Status nach Ergebnissen des zentralen            Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation;</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p><sup>2</sup> 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.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 – Datenschnitt vom 07. April 2020</p>				

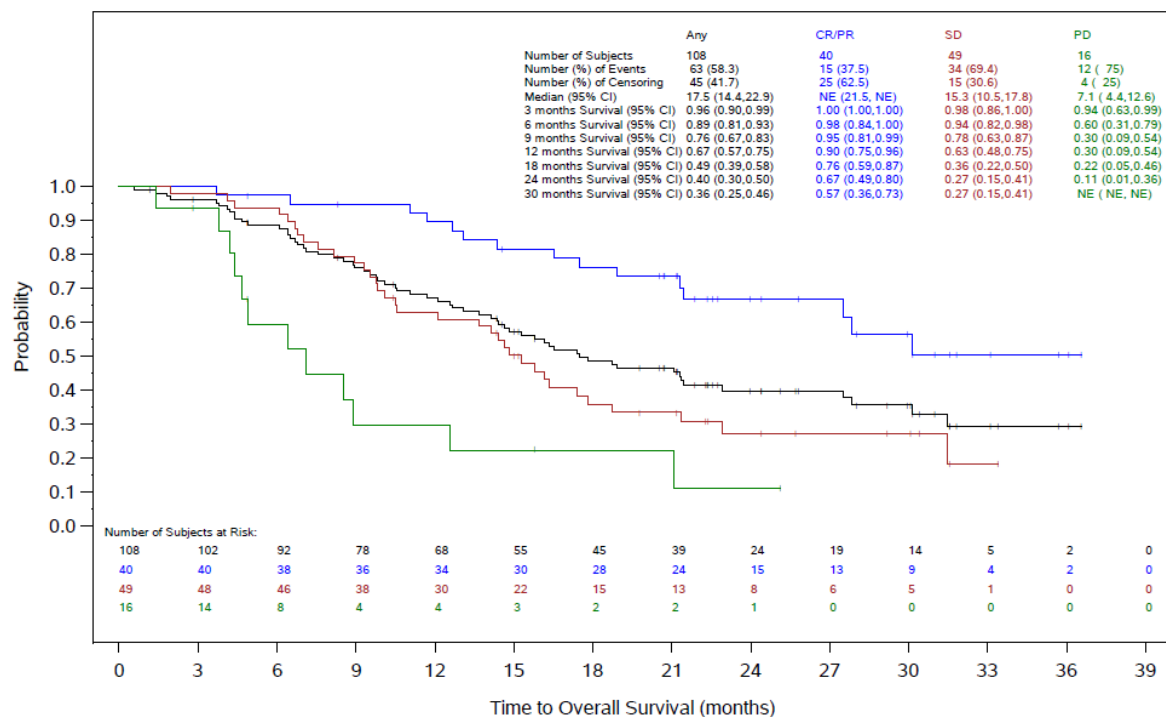


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechrate wurden in die die Spalte „Jede“ aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen. Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; CI (KI) = Konfidenzintervall; CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen, NE = Nicht ermittelbar; PD = Progressive Erkrankung; SD = Stabile Erkrankung

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 – Datenschnitt vom 07. April 2020

### Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose

Das Gesamtüberleben der Kohorte A ab Tag der Diagnose (OS1) wurde post-hoc für alle Probanden der Kohorte A und getrennt nach Ansprechen (CR/PR, SD, PD) mit der Kaplan-Meier-Methode zum Zeitpunkt des Datenschnitts zum 15. Oktober 2019 analysiert. Die Kaplan-Meier-Darstellung ist Abbildung 4-14 zu entnehmen. In Tabelle 4-52 sind die Ergebnisse der Analyse zusammengefasst. Die Analyse des OS1 für Kohorte A ergibt ein medianes OS von 37,5 Monaten (95 % KI 34,0, 81,1). Es verstarben 51 Probanden (47,7 %); 56 Probanden (52,3 %) waren am Leben und wurden zum letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag zu Monat 12 bei 0,93 (95 % KI 0,87, 0,97), zu Monat 36 noch bei 0,56 (95 % KI 0,46, 0,66) und zu Monat 60 noch bei 0,37 (95 % KI 0,23, 0,50).

Die Betrachtung nach Ansprechen zeigt, dass 27 von 38 Probanden (71,1 %) mit CR/PR am Leben waren und für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert wurden. Die Wahrscheinlichkeit für OS zu Monat 6 und Monat 12 betrug in der Kohorte A mit CR/PR



1,00 (95 % KI 1,00, 1,00) respektive 0,95 (95 % KI 0,81, 0,99). Zu Monat 60 lag das OS bei 0,52 (95 % KI 0,23, 0,75). Insgesamt wurde der Median nicht erreicht und das mediane OS mit NE (95 % KI 42,6, NE) angegeben.

Von den Probanden mit SD waren 24 von 50 Probanden (48 %) am Leben und wurden für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Zu Monat 12 betrug die Wahrscheinlichkeit für das OS1 0,98 (95 % KI 0,87, 1,00) und zu Monat 48 noch 0,33 (95 % KI 0,18, 0,50). Das mediane OS1 für Probanden mit SD der Kohorte A betrug 36,7 Monate (95 % KI 30,9, 37,6).

Von den 16 Probanden, die eine Progression aufwiesen (PD) waren 4 (25 %) am Leben und wurden für das Gesamtüberleben am letzten bekannten Lebensdatum zensiert. Zu Monat 12 betrug das OS 0,87 (95 % KI 0,56, 0,96) und zu Monat 48 war dies nicht mehr bestimmbar, da die Probanden entweder zuvor verstorben waren oder zensiert wurden.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben ab Diagnose der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 3. Datenschnitt (15. Oktober 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus; Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 107)			
	Alle (n = 107)	CR / PR (n = 38)	SD (n = 50)	PD (n = 16)
<b>Datenschnitt 15. Oktober 2019</b>	Alle (n = 107)	CR / PR (n = 38)	SD (n = 50)	PD (n = 16)
Anzahl (%) der verstorbenen Probanden	51 (47,7)	11 (28,9)	26 (52,0)	12 (75,0)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	56 (52,3)	27 (71,1)	24 (48,0)	4 (25,0)
Medianes OS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	37,5 (34,0, 81,1)	NE (42,6, NE)	36,7 (30,9, 37,6)	19,5 (13,2, 35,1)
OS (95 % KI) nach				
3 Monaten	1,00 (1,00,1,00)	1,00 (1,00,1,00)	1,00 (1,00,1,00)	1,00 (1,00,1,00)
6 Monaten	0,99 (0,94,1,00)	1,00 (1,00,1,00)	1,00 (1,00,1,00)	1,00 (1,00,1,00)
9 Monaten	0,96 (0,90,0,99)	0,97 (0,83,1,00)	0,98 (0,87,1,00)	0,93 (0,61,0,99)
12 Monaten	0,93 (0,87,0,97)	0,95 (0,81,0,99)	0,98 (0,87,1,00)	0,87 (0,56,0,96)
24 Monaten	0,77 (0,67,0,84)	0,89 (0,74,0,96)	0,81 (0,67,0,90)	0,36 (0,13,0,60)
36 Monate	0,56 (0,46,0,66)	0,77 (0,59,0,88)	0,52 (0,35,0,66)	0,22 (0,05,0,45)
48 Monate	0,41 (0,29,0,53)	0,65 (0,43,0,81)	0,33 (0,18,0,50)	NE (NE, NE)
60 Monate	0,37 (0,23,0,50)	0,52 (0,23, 0,75)	0,33 (0,18,0,50)	NE (NE, NE)
<p>CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen; KI = Konfidenzintervall;            KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; NE = Nicht ermittelbar; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; QD = einmal täglich, SD = Stabile Erkrankung</p> <p>Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechrate wurden in die die Spalte „Jede“ aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen. Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach FGF/FGFR Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = FGFR2-Translokation;</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Adhoc Tabelle 1</p>				

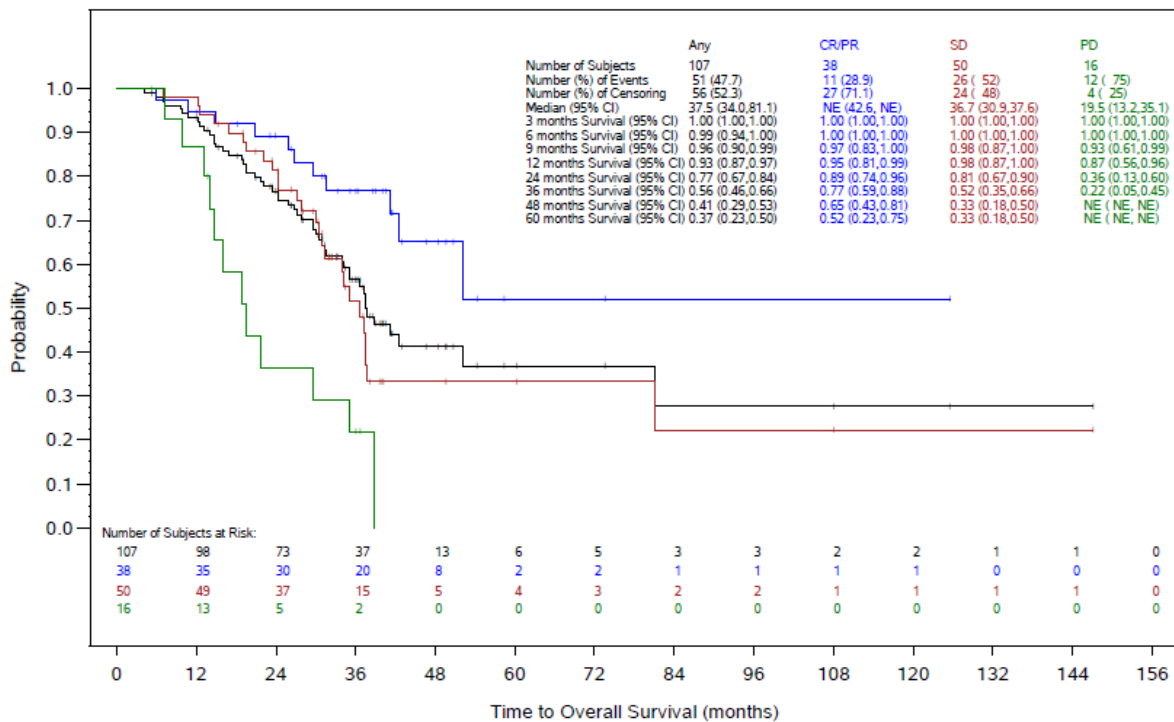


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 15. Oktober 2019.

Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechrate wurden in die die Spalte „Jede“ aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen. Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; CI (KI) = Konfidenzintervall; CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen, NE = Nicht ermittelbar; PD = Progressive Erkrankung; SD = Stabile Erkrankung

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 - Adhoc Abbildung 1

Die Daten zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) wurden ebenfalls für das OS ab Zeitpunkt der Diagnose für die Kohorte A getrennt nach Ansprechen (CR/PR, SD und PD) post-hoc analysiert. Eine Übersicht der Ergebnisse ist Tabelle 4-53 zu entnehmen.

Für die Probanden der Kohorte A mit CR/PR liegt das mediane Überleben bei gesamt 52,2 Monaten (95 % KI 42,6, NE). Auch Probanden mit SD erreichen ab Datum der Diagnose ein medianes OS von 34,3 Monaten (94 % KI 27,9, 37,5). Mit PD wird hingegen ein medianes OS von 19,5 Monaten (95 % KI 13,2, 35,1) erreicht. Die Darstellung des Kaplan-Meier-Diagramms ist Abbildung 4-15 zu entnehmen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben ab Datum der Diagnose der Kohorte A nach Ansprechen aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus; Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 108) <sup>2</sup>			
	Alle (n = 108)	CR / PR (n = 40)	SD (n = 49)	PD (n = 16)
4. Datenschnitt 07. April 2020	Alle (n = 108)	CR / PR (n = 40)	SD (n = 49)	PD (n = 16)
Anzahl (%) der verstorbenen Probanden	63 (58,3)	15 (37,5)	34 (69,4)	12 (75,0)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	45 (41,7)	25 (62,5)	15 (30,6)	4 (25,0)
Medianes OS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	37,4 (31,6, 42,9)	52,2 (42,6, NE)	34,3 (27,9, 37,5)	19,5 (13,2, 35,1)
OS (95 % KI) nach				
3 Monaten	1,00 (1,00, 1,00)	1,00 (1,00, 1,00)	1,00 (1,00, 1,00)	1,00 (1,00,1,00)
6 Monaten	0,99 (0,94, 1,00)	1,00 (1,00, 1,00)	1,00 (1,00, 1,00)	1,00 (1,00,1,00)
9 Monaten	0,96 (0,90, 0,99)	0,98 (0,84, 1,00)	0,98 (0,86, 1,00)	0,93 (0,61, 0,99)
12 Monaten	0,93 (0,87, 0,97)	0,95 (0,81, 0,99)	0,98 (0,86, 1,00)	0,87 (0,56, 0,96)
24 Monaten	0,75 (0,66, 0,83)	0,90 (0,75, 0,96)	0,77 (0,63, 0,87)	0,36 (0,13, 0,60)
36 Monaten	0,54 (0,44, 0,63)	0,76 (0,59, 0,87)	0,46 (0,32, 0,60)	0,22 (0,05, 0,45)
48 Monaten	0,36 (0,26, 0,47)	0,62 (0,42, 0,76)	0,23 (0,11, 0,38)	NE (NE, NE)
60 Monaten	0,31 (0,21, 0,42)	0,49 (0,28, 0,67)	0,23 (0,11, 0,38)	NE (NE, NE)
<p>CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen; KI = Konfidenzintervall;            KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; QD = einmal täglich, SD = Stabile Erkrankung</p> <p>Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechrate wurden in die die Spalte „Jede“ aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen. Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation;</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p><sup>2</sup> 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 <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Datenschnitt vom 07. April 2020 Tabelle 1</p>				

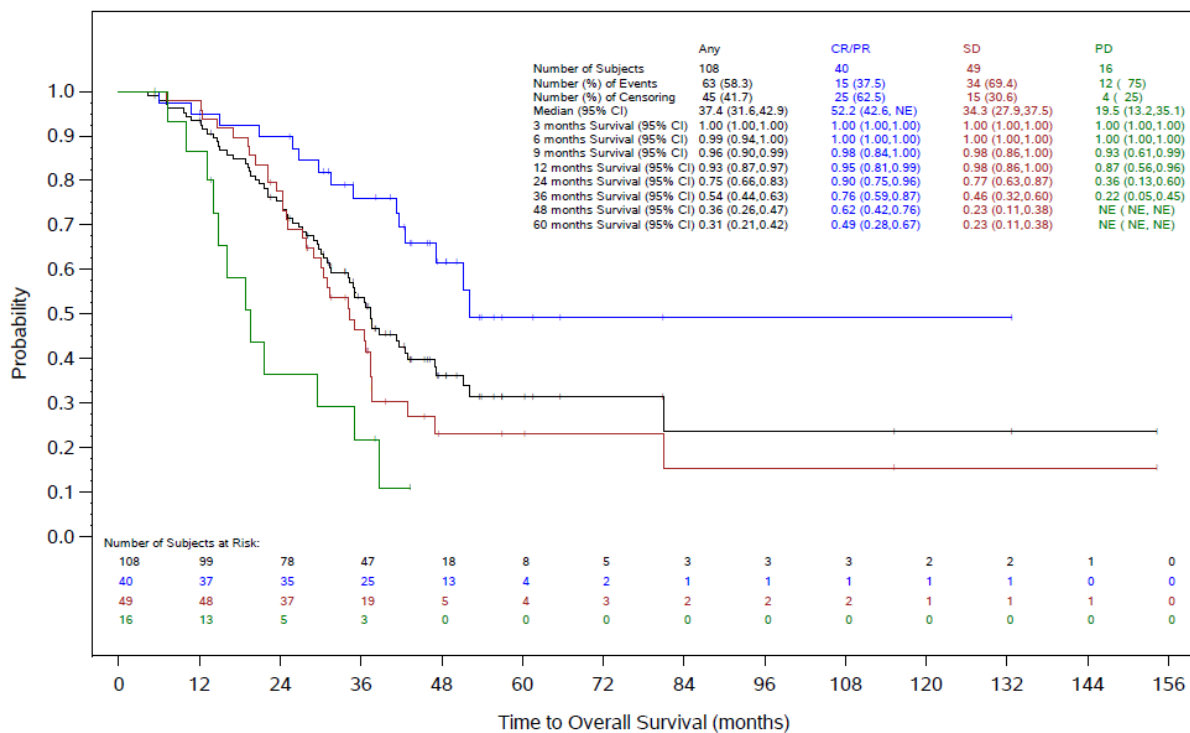


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

Hinweise: 3 Probanden mit einer nicht-evaluierbaren besten Ansprechrate wurden in die die Spalte „Jede“ aufgenommen, aber von den Subgruppen ausgeschlossen. Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach FGF/FGFR Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; CI (KI) = Konfidenzintervall; CR/PR = Vollständiges Ansprechen / Partielles Ansprechen, NE = Nicht ermittelbar; PD = Progressive Erkrankung; SD = Stabile Erkrankung

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 – Datenschnitt vom 07. April 2020

Anhand dieser Analysen ist erkennbar, dass Probanden welche CR/PR oder SD aufweisen auch ab Datum der Diagnose ein längeres medianes Überleben als Probanden mit PD aufweisen. Für Probanden mit SD ergibt sich zu beiden dargestellten Datenschnitten ein etwas geringeres OS1 als für Probanden mit CR/PR; die Überlebenszeit wird zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 mit gesamt 34,3 Monaten (95 % KI 27,9, 37,5) aber im Vergleich zu PD mit 19,5 Monaten (95 % KI 13,2, 35,1) ebenso deutlich verlängert. Damit ergibt sich aus dieser Analyse, dass das Erreichen einer CR/PR oder SD als einer der wichtigsten Faktoren zu bewerten ist, um eine Prognose für das OS abzugeben.

## Ergebnisse der Studie von Jain et al. 2018

In der Studie von Jain et al. wird bei Probanden mit *FGFR* GA ohne anti-FGFR Therapie (hier als „Standardtherapie“ bezeichnet) mit  $n = 50$  ein medianes OS1 von 24,3 Monaten (95 % KI 18,2, 49,8) berichtet. Im Vergleich zur Behandlung mit einer anti-FGFR-Therapie ist das mediane Überleben signifikant schlechter mit einem medianen OS1 von 44,8 Monaten (95 % KI 24,5, NR;  $p = 0,011$ ). Die dazu in der Publikation veröffentlichte Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-16 dargestellt. Aus der Kaplan-Meier-Kurve wurden die Überlebenschancen im 12-Monatsintervall extrahiert.

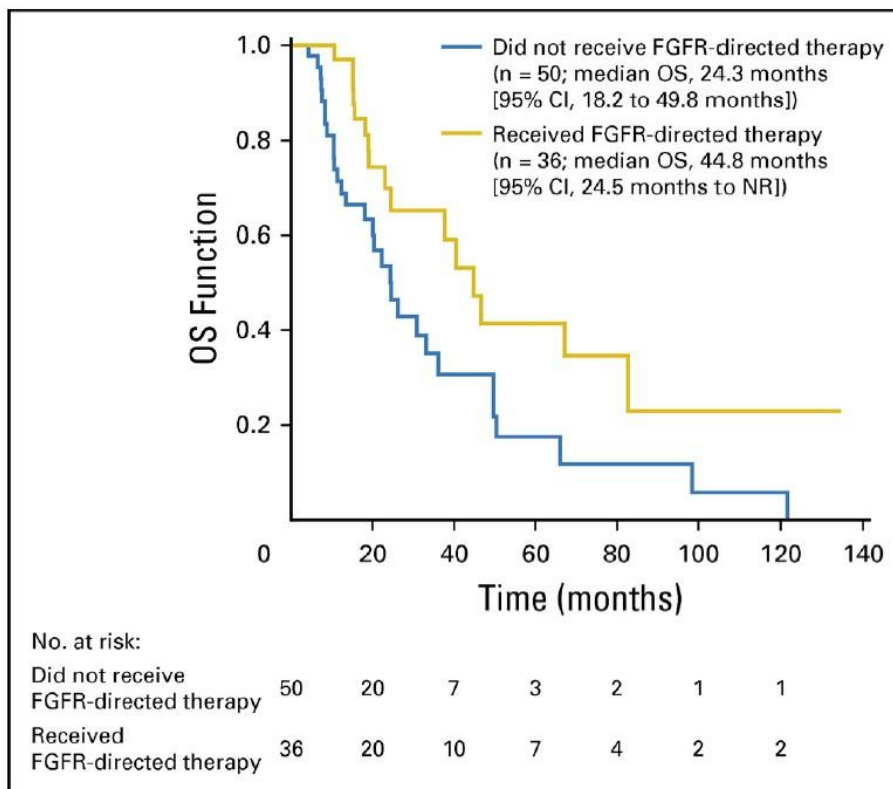


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) von Patienten mit biliären Karzinomen und *FGFR* GAs, die entweder eine Therapie (Best Supportive Care; keine anti-FGFR-Therapie) oder eine anti-FGFR-Therapie erhalten haben aus Studie von Jain et al. 2018

CI (KI) = Konfidenzintervall; FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, NR = Nicht erreicht;

OS = Gesamtüberleben

Quelle: Jain et al. 2018 [9]

Die Überlebenschancen bei dieser Population zu Monat 12 beträgt 69 % und nimmt im zeitlichen Verlauf stetig ab zu Monat 48 auf eine Wahrscheinlichkeit von 30 % und zum letzten verfügbaren Zeitpunkt Monat 120 auf eine 6 %-ige Überlebenschancen. Eine Übersicht aller extrahierten Daten zu den angegebenen Monaten, den Probanden unter Risiko und den jeweils zensierten Probanden ist in Tabelle 4-54 dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben ab Diagnose der Probanden mit FGFR GA und „Standardtherapie“ aus der Studie von Jain et al.

Studie <b>Jain et al. 2018</b>	Probanden mit <i>FGFR</i> GA und „Standardtherapie“ (N = 50)		
Medianes OS1 (Monate); 95 % KI	24,3 (18,2, 49,8)		
Datenextraktion aus der Kaplan-Meier-Kurve			
Zeitpunkt (Monate)	Überlebens- wahrscheinlichkeit (%) <sup>1</sup>	Probanden unter Risiko (n)	Zensierte Probanden (n) <sup>2</sup>
0	100	50	0
12	69	32 <sup>3</sup>	3
20	59	20	8
36	35	10 <sup>3</sup>	4
48	30	5 <sup>3</sup>	0
60	17	3	0
72	12	2 <sup>3</sup>	0
80	12	2	0
108	6	1 <sup>3</sup>	0
120	6	1	0
FGFR GA = Genomische Aberration des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor Gens; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl; NE = Nicht ermittelbar; OS1 = Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose; <sup>1</sup> Abgelesen aus Kaplan-Meier-Diagramm mithilfe des Programms WebPlotDigitizer Version 4.3 <sup>2</sup> Berechnet basierend auf Methode 10 zur Extraktion von Hazard Ratios aus Kaplan-Meier-Kurven von Tierney et al. 2007 [12] <sup>3</sup> Interpolierte Daten basierend auf den angegebenen Personen unter Risiko zu den 20-Monatsintervallen Quelle: Jain et al. 2018 [9]; FIGHT-202 Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich			

### Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Kohorte A aus der Studie FIGHT-202 mit der Intervention Pemigatinib vs. der Kontrollpopulation aus Jain et al. 2018, welche die Probanden mit *FGFR* GA und Behandlung (keine anti-*FGFR*-Therapie) umfasst, sind in Tabelle 4-55 zusammengefasst.

Es wurde ausgehend von den Kaplan-Meier-Kurven aus Jain et al. und der vorliegenden Daten aus der Studie FIGHT-202 (Datenschnitt vom 07. April 2020) die Überlebenswahrscheinlichkeiten und die Probanden unter Risiko im 12-Monatsintervall für die Berechnung des Hazard Ratios (HR) herangezogen.

Für jedes Intervall wurde die Anzahl der Personen unter Risiko, die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Zensierungen berechnet (siehe Tabelle 4-55). Daraus wurde das HR und die

Varianz (V), sowie die Differenz der beobachteten minus der erwarteten Ereignisse (O-E) für jedes Zeitintervall berechnet. Das HR und die Log-Rank-Varianz der einzelnen Intervalle wird gepoolt, um das Gesamt-HR zu erhalten.

In der Gesamtschau ergibt sich ein HR von 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92), mit einer Log-Rank-Varianz von 16,9. Damit ist Pemigatinib auf dem Niveau  $p < 0,05$  signifikant besser als Best Supportive Care.

Eine grafische Darstellung der beiden Kaplan-Meier-Kurven im nicht-adjustierten indirekten Vergleich ist in Abbildung 4-17 zu finden.

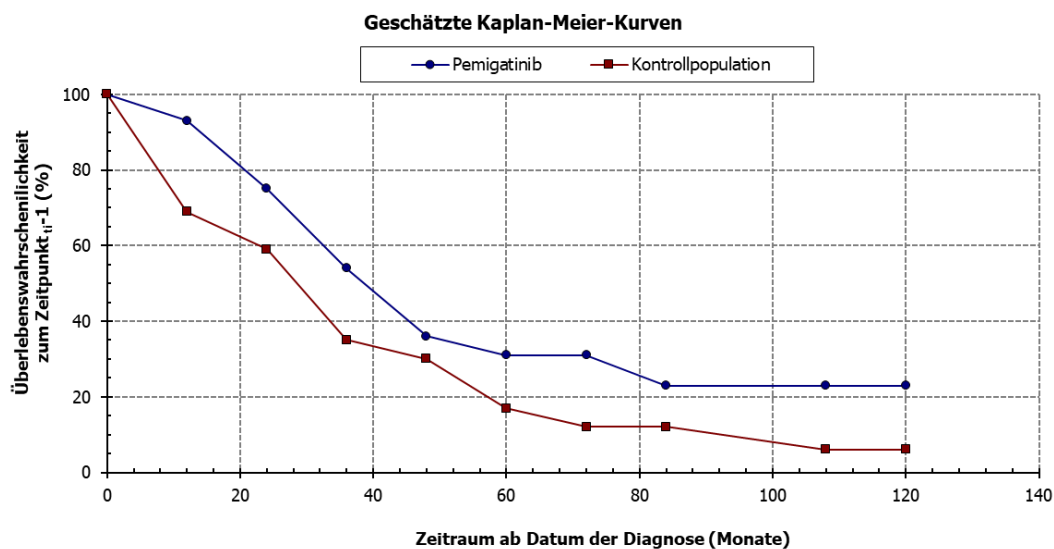


Abbildung 4-17: Geschätzte Kaplan-Meier-Kurven basierend auf den Angaben zur Überlebenswahrscheinlichkeit und den Probanden unter Risiko der Kohorte A aus der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt vom 07. April 2020 (blau) vs. der Kontrollpopulation mit *FGFR* GA und Best Supportive Care (rot) aus der Studie von Jain et al. 2018

Das längere mediane Gesamtüberleben mit Pemigatinib vs. BSC spiegelt sich auch in den Daten zum OS1 wider. Mit Pemigatinib beträgt das mediane OS1 37,4 Monate (95 % KI 31,6, 42,9), während unter BSC ein medianes OS1 von 24,3 Monaten (95 % KI 18,2, 49,8) berichtet wird. Es ergibt sich eine Verlängerung um mehr als ein Jahr mit einer medianen Dauer von 13,1 Monaten.



### *Sensitivitätsanalyse*

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Überlebenswahrscheinlichkeiten und der maximalen Follow-up Zeit von 140 Monaten berechnet. Durch diesen Ansatz können mehr Zeitintervalle betrachtet werden, da sich nicht auf die Zeitpunkte mit Angaben der Personen unter Risiko beschränkt werden muss. In dem Modell wird eine konstante Zensierung angenommen.

Für jedes Intervall wurde die Anzahl der Personen unter Risiko, die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Zensierungen berechnet.

Die Berechnung des HRs, der Varianz und der Log-Rank O-E erfolgte für jedes Zeitintervall einzeln und die Ergebnisse sind Tabelle 4-56 zu entnehmen. Die gepoolte HR beträgt 0,61 (95 % KI 0,40, 0,90). Davon ausgehend liegt  $p < 0,05$  und die Behandlung mit Pemigatinib verlängert signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit *FGFR* GA im Vergleich zu anderen Therapieformen (außer anti-FGFR Therapie).

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt damit die Ergebnisse der primären Analyse des indirekten Vergleichs. Zudem werden mit Pemigatinib in der Kohorte A ähnliche Ergebnisse im medianen OS erreicht wie unter der von Jain et al beschriebenen anti-FGFR Therapie (experimentelle Therapien) mit einem OS1 von 44,8 Monaten [9].

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend besteht unter Therapie mit Pemigatinib im indirekten Vergleich zu anderen Therapien, die einer BSC entsprechen, ein HR von 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92). 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. Das mediane OS ist 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).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse des indirekten Vergleichs des Endpunktes Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) aus der Studien FIGHT-202 (4. Datenschnitt vom 07. April 2020) vs. Jain et al. 2018

Zeitintervall		FIGHT-202 13,5 mg Pemigatinib QD – Kohorte A; FGFR2-Rearrangements (n =108)					Jain et al. 2018 Mit Behandlung (keine anti-FGFR Therapie) <sup>4</sup> – FGFR GA (n = 50)					Ergebnisse					
Monate	Start	SP (%)	Lebend (n) <sup>1</sup>	At Risk (n)	Ev (n)	Z (n)	SP (%)	Lebend (n) <sup>1</sup>	At Risk (n)	Ev (n)	Z (n)	Anteil Events <sup>2</sup> (E)	Diff. Events (O)	Varianz ln (HR)	ln (HR)		
0-12	0	100	108	107,3	7,5	1,5	100	50	48,5	15,0	3,0	15,5	-8,0	4,84	-1,66		
12-24	12	93	99	98,0	19,0	2,0	69	32	28,0	4,1	7,9	17,9	1,1	3,98	0,27		
24-36	24	75	78	72,7	20,3	10,7	59	20	18,8	7,7	2,3	22,2	-1,9	4,58	-0,41		
36-48	36	54	47	39,0	13,0	16,0	35	10	8,1	1,2	3,8	11,7	1,3	2,01	0,63		
48-60	48	36	18	14,0	1,9	8,1	30	5	5,1	2,2	-0,2	3,0	-1,1	0,81	-1,35		
60-72	60	31	8	6,5	0,0	3,0	17	3	2,9	0,9	0,1	0,6	-0,6	0,18	-3,22		
72-84	72	31	5	4,6	1,2	0,8	12	2	2,0	0,0	0,0	0,8	0,4	0,25	1,44		
84-108	84	23	3	3,0	0,0	0,0	12	2	2,0	1,0	0,0	0,6	-0,6	0,24	-2,50		
108-120	108	23	3	2,5	0,0	1,0	6	1	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	na		
ab 120	120	23	2	na	na	na	6	1	na	na	na	na	na	na	na		
<b>Total</b>					<b>62,9</b>	<b>43,1</b>						<b>32,0</b>	<b>17,0</b>		<b>-9,5<sup>3</sup></b>	<b>16,9</b>	<b>-0,56</b>
<b>HR (95 % KI)</b>			<b>0,57 (0,35, 0,92)</b>														
Ev = Ereignisse; FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; GA = Genomische Aberration; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; ln = natürlicher Logarithmus; NA = Nicht verfügbar; QD = Einmal täglich; SP = Überlebenswahrscheinlichkeit; Z = Zensurierungen																	
<sup>1</sup> Entspricht angegebener Anzahl der Probanden unter Risiko																	
<sup>2</sup> Anteil der Ereignisse im Arm mit Pemigatinib																	
<sup>3</sup> Log-Rank O-E (Beobachtete minus erwartete Events)																	
Die Ermittlung des HR erfolgte basierend auf der Methode 11 zur Extraktion von HR aus Kaplan-Meier-Diagrammen von Tierney et al. 2007 [12]																	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse des indirekten Vergleichs des Endpunktes Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Diagnose (OS1) aus der Studien FIGHT-202 (4. Datenschnitt vom 07. April 2020) vs. Jain et al. 2018 (Sensitivitätsanalyse)

Zeitintervall		FIGHT-202 13,5 mg Pemigatinib QD – Kohorte A; <i>FGFR2</i> -Rearrangements (n =108)					Jain et al. 2018 Mit Behandlung (keine anti-FGFR Therapie)** – <i>FGFR</i> GA (n = 50)					Ergebnisse			
Monate	Start	SP (%)	Lebend (n) <sup>1</sup>	At Risk (n)	Ev (n)	Z (n)	SP (%)	Lebend (n) <sup>1</sup>	At Risk (n)	Ev (n)	Z (n)	N ln (HRt)	O 1/Vt	P Ot-Et	Q Vt
0-3	0	100	108,0	106,8	0,0	1,2	100	50,0	49,5	1,0	0,5	-14,57	1000000,98	0,00	0,00
3-6	3	100	106,8	105,7	1,1	1,2	98	48,5	47,9	1,5	0,5	-1,12	1,60	-0,70	0,63
6-9	6	99	104,6	103,4	3,1	1,2	95	46,5	46,0	5,8	0,5	-1,43	0,46	-3,10	2,17
9-12	9	96	100,3	99,2	3,1	1,1	83	40,2	39,7	6,7	0,5	-1,69	0,44	-3,86	2,29
12-24	12	93	96,1	91,6	17,7	4,5	69	33,0	31,4	8,7	1,5	-0,35	0,13	-2,73	7,74
24-36	24	75	73,8	70,0	19,6	3,8	50	22,8	21,6	6,5	1,2	-0,07	0,14	-0,48	6,91
36-48	36	54	50,4	47,5	15,8	2,9	35	15,1	14,3	2,0	0,9	0,85	0,46	1,83	2,16
48-60	48	36	31,7	29,6	4,1	2,1	30	12,2	11,4	4,9	0,8	-1,14	0,32	-3,51	3,09
60-72	60	31	25,5	23,6	0,0	1,9	17	6,5	6,0	1,8	0,5	-15,75	1000000,36	0,00	0,00
72-84	72	31	23,6	21,5	5,5	2,1	12	4,2	3,9	0,0	0,4	13,81	999999,87	0,00	0,00
84-96	84	23	16,0	14,2	0,0	1,7	12	3,9	3,4	0,0	0,4	-1,42	1999999,64	0,00	0,00
96-108	96	23	14,2	12,3	0,0	1,9	12	3,4	3,0	1,5	0,5	-15,63	1000000,26	0,00	0,00
108- 120	108	23	12,3	12,3	0,0	0,00	6	1,5	1,5	0,0	0,0	-2,11	1999999,25	0,00	0,00
120- 140	120	23	12,3	12,3	0,0	0,00	6	1,5	1,5	0,0	0,0	-2,11	1999999,25	0,00	0,00
<b>Total</b>					<b>70,1</b>	<b>25,6</b>				<b>40,3</b>	<b>8,2</b>			<b>-12,55</b>	<b>24,99</b>
<b>HR (95 % KI)</b>			<b>0,61 (0,41, 0,90)</b>												
Ev = Ereignisse; FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; GA = Genomische Aberration; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; ln = natürlicher Logarithmus; NA = Nicht verfügbar; QD = Einmal täglich; SP = Überlebenswahrscheinlichkeit; Z = Zensierungen															
<sup>1</sup> N = Log Hazard Ratio für Zeitpunkt t															
<sup>2</sup> O = Varianz des Hazard Ratio für Zeitpunkt t															
<sup>3</sup> P = ln (HR) geteilt durch die Varianz für Zeitpunkt t															

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<sup>4v</sup>Q = Reziproke Varianz des ln (HR) für Zeitpunkt t

<sup>5</sup> Log-Rank O-E (Beobachtete minus erwartete Events)

Die Ermittlung des HR erfolgte basierend auf der Methode 10 zur Extraktion von HR aus Kaplan-Meier-Diagrammen von Tierney et al. 2007 [12]

#### 4.3.2.3.3.2 Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Objektive Ansprechrates – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIGHT-202	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Objektive Ansprechrates (ORR) war definiert als Anteil der Probanden mit dem besten Ansprechen, d. h. die ein vollständiges Ansprechen (CR; Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen (PR; <math>\geq 30\%</math> Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen), bewertet durch ein unabhängiges zentrales radiologisches Prüfungskomitee basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien, zeigten.</p> <p>Die Probanden werden als objektive Responder betrachtet, wenn sie bei einem Besuch nach der Erstuntersuchung vor der ersten Progression (PD, <i>progressive disease</i>) insgesamt das beste Ergebnis in Bezug auf CR oder PR erzielen.</p> <p>Nach SAP ist das beste Gesamtansprechen definiert als das beste Ansprechen, welches nach Baseline vor und einschließlich der ersten PD erhoben wurde, und zwar in der Reihenfolge CR, PR, SD (<i>stable disease</i>, stabile Erkrankung), PD und NE (Nicht ermittelbar). Das beste Gesamtansprechen von CR oder PR muss bestätigt werden, nach der Bestätigungsmethode, die in der Independent Central Review Charter beschrieben ist. Im Falle von SD müssen die Messungen die SD-Kriterien mindestens einmal nach dem Datum der ersten Dosis in einem Mindestabstand von 39 Tagen erfüllen. SD ist vorhanden, wenn weder eine ausreichende Schrumpfung, um sich für eine PR zu qualifizieren, noch eine ausreichende Zunahme, um sich für eine PD zu qualifizieren, wenn man die kleinsten Summendurchmesser während der Studie als Referenz nimmt. Probanden, die dieses Kriterium nicht erfüllen, haben die beste Gesamtantwort auf PD, wenn die nächste verfügbare Bewertung PD ergibt oder NE, wenn keine zusätzliche Bewertung verfügbar ist.</p> <p><u>Validierung:</u></p> <p>Die EMA beurteilt die ORR, erfasst mittels RECIST-Kriterien als adäquaten Parameter zur Erfassung der Aktivität von zytotoxischen Anti-Krebs Wirkstoffen [21].</p> <p>Im Vergleich zum Endpunkt Overall Survival erlaubt die ORR die Beurteilung der Wirksamkeit auch in kleineren Kohorten und einarmigen Studien. Damit kann die Wirksamkeit eines Studienmedikamentes auch für seltene Erkrankungen erfolgen, in denen meist kleine Patientenzahlen und kein Behandlungsstandard existiert [29, 30]. Mit Erfassung der ORR kann daher bereits ein Fortschritt in der Behandlung dokumentiert werden. Auch zeigt sich, dass die ORR mit dem OS in der Zweitlinientherapie des CCA korreliert. Lamarca et al 2014 zeigte basierend auf 12 Phase II Studien mit Zweitlinientherapie des CCA eine positive Korrelation der beiden Endpunkte (<math>p = 0,003</math>) [23].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>In der Studie FIGHT-202 erfolgte die objektive Beurteilung des Tumor Status zur Wirksamkeitsbeurteilung zum Screening (Baseline-Scan) und im Zeitraum während der ersten 2 Zyklen (d. h. jede 6 Wochen) und anschließend nach jeweils 3 Zyklen (d. h. jede 9 Wochen) und zum Ende der Studie (wenn anwendbar). Bei Probanden, die die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, ihren Krankheitsstatus mittels Röntgenbildgebung bis 1) zum Beginn einer neuen Krebstherapie, 2) zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung, 3) zum Tod oder 4) zum Ende der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt, weiter zu überwachen.</p> <p>Zur Beurteilung des Tumor Status wurde die nach RECIST v1.1 empfohlene Methode für die Beurteilung der Tumorlast, einem CT-Scan inklusive Erfassung des Thorax, des Abdomens und</p>

des Beckens, verwendet [28]. Alternative Methoden (z.B. MRT) konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes einen CT-Scan ersetzen, vorausgesetzt, dass dieselbe Methode während der gesamten Studie verwendet wurde und mit RECIST v1.1 übereinstimmen.

Statistische Analysen:

Als primärer Endpunkt wurde die ORR in Probanden der Kohorte A (mit FGFR2-Translokationen) definiert. Die ORR in Kohorte A+B, B und C war als sekundärer Endpunkt definiert.

Die statistische Analyse erfolgte gemäß SAP basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population. Es wurde im SAP prädefiniert, dass Versuchspersonen, die nicht über ausreichende Informationen zur Beurteilung des Ansprechens bei der Erstuntersuchung oder in der Studie verfügten, um den Ansprechstatus angemessen beurteilen zu können, in die Nenner für die Berechnung der ORR einbezogen werden. Das 95 % KI für den ORR wird nach der Clopper-Pearson-Methode geschätzt. Das 95 % KI für ORR wird nach der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.

Die ORR wird auch auf der Grundlage der Per-Protokoll Population als Sensitivitätsanalyse analysiert.

Addendum 2 zum CSR

Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, präsentiert. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie die 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“), hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits-Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 im Anhang dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Objektive Ansprechrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da offene Studien generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate waren die Endpunkterheber entsprechend des offenen Designs nicht verblindet. Die objektive Bewertung des Tumors erfolgte durch ein unabhängiges radiologisches Prüfkomitee (IRS), basierend auf den RECISTv1.1 Kriterien. Alle Patienten wiesen eine radiologisch messbare Erkrankung zu Studienbeginn auf, was somit eine Beurteilung der objektiven Ansprechrate sicherstellte. Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten *FGF/FGFR*-Status zugeordnet waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte, wie im SAP prädefiniert. Mit fehlenden Werten wurde adäquat verfahren. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Endpunkt eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ORR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

## Ergebnisse

Die Ergebnisse des primären Endpunktes ORR zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population sind in Tabelle 4-59 dargestellt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie FIGHT-202 (22. März 2019) erreichten in der Kohorte A (n = 107) 38 Patienten (35,5 % [95 % KI 26,50, 45,35]) ein IRC-bewertetes objektives Gesamtansprechen. Davon erreichten 3 Patienten (2,8 %) ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (CR) und 35 Patienten (32,7 %) ein bestätigtes partielles Ansprechen (PR). Nach den RECIST-v1.1 Kriterien ist CR nur erreicht, wenn alle Zielläsionen verschwunden sind und PR, wenn eine  $\geq 30$  %-ige Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen vorhanden ist.

50 Patienten (46,7 %) wiesen eine stabile Erkrankung (SD) auf. SD ist nach RECIST v1.1 definiert als weder eine ausreichende Schrumpfung, um sich für eine PR zu qualifizieren, noch eine ausreichende Zunahme, um sich für eine PD zu qualifizieren, wenn man die kleinsten Summendurchmesser während der Studie als Referenz heranzieht.

Lediglich 16 Patienten (15,0 %) zeigten eine Progression. Diese werden nach RECISTv1.1 definiert als  $> 20$  % Zunahme der Summe der längsten Durchmesser; wobei die kleinste gemessene Summe als Referenz gilt; Alternativ gilt auch PD, wenn 1 oder 2 neue Läsionen hinzukommen.

Bei 3 Patienten war das objektive Ansprechen nicht ermittelbar, da die Voraussetzungen für die Bewertung nicht gegeben waren (2 Teilnehmer brachen die Studie vor Beurteilung des Tumors nach Erstuntersuchung ab; bei einem Teilnehmer wurde die Bewertung vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt).



Insgesamt erreichte die Studie mit diesem Ergebnis den vordefinierten Schwellenwert für ein positives Ergebnis, welche > 15 % der unteren Grenze des KI der ORR in Kohorte A betrug.

Die Sensitivitätsanalyse der ORR in Kohorte A basierend auf der PP-Population (siehe Tabelle 4-59) bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt objektive Ansprechrate aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population und PP-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A (FGFR2 Rearrangements) Efficacy Evaluable Population (N = 107)	Kohorte A (FGFR2 Rearrangements) PP-Population (N = 104)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	38 (35,5)	37 (35,6)
95 % KI <sup>2</sup>	26,50, 45,35	26,43, 45,57
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigte CR	3 (2,8)	3 (2,9)
Bestätigte PR	35 (32,7)	34 (32,7)
Stabile Erkrankung (SD)	50 (46,7)	48 (46,2)
Progression	16 (15,0)	16 (15,4)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	3 (2,8)	3 (2,9)
<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben. <sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet. <sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).  Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.  CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich  Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.1.1 und Tabelle 2.1.2.		

Die Betrachtung der besten Response zeigten folgendes: Die Mehrzahl der Probanden der Kohorte A (91 von 103 Teilnehmern mit Zielläsionsmessungen nach der Baseline) hatte die besten prozentualen Reduktionen der Summe der Zielläsionsdurchmesser, welche durch das IRC bewertet wurden. 45 Teilnehmer wiesen Reduktionen von > 30% auf (siehe Abbildung 4-18).

Sieben Teilnehmer mit Reduktionen von > 30 % hatten keine Tumorbeurteilungen, welche die Kriterien von RECIST v1.1 für ein bestätigtes partielles Ansprechen erfüllten.

Die mediane beste prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Summe der Zielläsionsdurchmesser betrug -24,6 % (Spanne -100 % bis 55 %; siehe Tabelle 2.3.1.1 im CSR FIGHT-202).

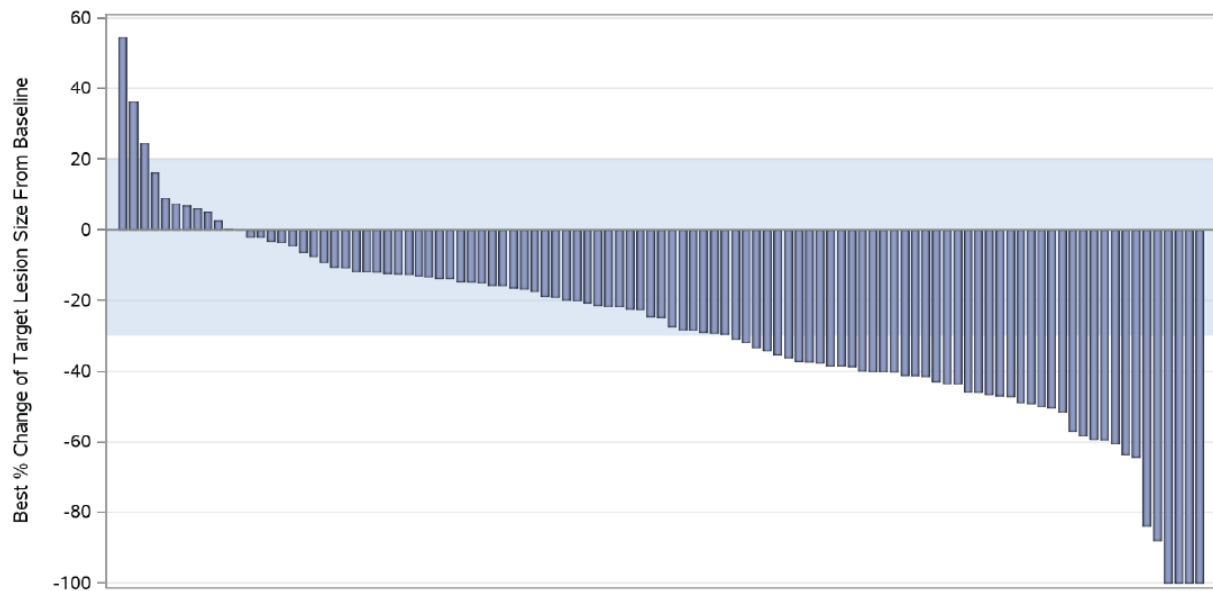


Abbildung 4-18: Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert auf der Grundlage der IRC-Bewertung (Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019

Hinweis 1: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor: Kohorte A = FGFR2-Rearrangements oder Fusionen. Hinweis 2: Die obere Grenze der blauen Schattierung weist auf das Kriterium für eine progressive Erkrankung hin ( $\geq 20\%$  Zunahme der Summe der Zielläsionsdurchmesser) und die untere Grenze zeigt ein Kriterium für ein partielles Ansprechen an ( $\geq 30\%$  Abnahme der Summe der Zielläsionsdurchmesser).

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.1.1.

Die objektive Ansprechrate wurde als sekundärer Endpunkt für die Kohorten A+B, Kohorte B und Kohorte C definiert. Die Analyse basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population. Eine Übersicht der Ergebnisse der ORR ist in Tabelle 4-60 dargestellt.

Bei Betrachtung der ORR der Kohorten A+B (Alle *FGF/FGFR2*-Veränderungen) beträgt die ORR 29,9 % (95 % KI 22,12, 38,68). Alle objektiven Responder sind der Kohorte A zuzuordnen (38 Probanden). In den Kohorten B und C wurde keine Probanden mit objektivem Ansprechen nach IRC-Bewertung identifiziert. Die Mehrzahl der Probanden in Kohorte B wies eine stabile Erkrankung auf (8/20; 40 %) oder zeigte eine Progression (7/20; 35 %). Bei 5 Probanden konnte der Tumor nicht beurteilt werden (keine Post-Baseline Bewertung durchgeführt wegen Studienabbruch [4 Probanden], Beurteilung vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt). In Kohorte C wiesen 61,1 % (11/18) der Probanden eine Progression auf und die Minderheit von 22,2 % (4/18) eine stabile Erkrankung. Für 3 Probanden der Kohorte C war der Status nicht ermittelbar (keine Post-Bewertung durchgeführt wegen Studienabbruch).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt objektive Ansprechrate aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A+B, Kohorte B, Kohorte C)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A + B (Alle FGF / FGFR2 Veränderungen) (N = 127)	Kohorte B (Andere FGF/FGFR Veränderungen) (N = 20)	Kohorte C (Negativ für FGF/FGFR Veränderungen) (N = 18)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	38 (29,9)	0 (0,00)	0 (0,00)
95 % KI <sup>2</sup>	22,12, 38,68	0,00, 16,84	0,00, 18,53
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			
Bestätigte CR	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bestätigte PR	35 (27,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stabile Erkrankung	58 (45,7)	8 (40,0)	4 (22,2)
Progression	23 (18,1)	7 (35,0)	11 (61,1)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	8 (6,3)	5 (25,0)	3 (16,7)
<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben. <sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet. <sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer in Kohorte A, 4 Probanden in Kohorte B, 3 Probanden der Kohorte C) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (Jeweils 1 Teilnehmer in Kohorte A und Kohorte B).  Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.			

CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.1.1, 2.2.2.1, 2.2.3.1

In Kohorte B wiesen 6 von 15 Probanden mit einer Post-Baseline Messung der Zielläsionen eine beste prozentuale Veränderung in der Summe der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline auf (siehe Abbildung 4-19). Bei 3 Probanden war ebenso eine > 30 % Reduktion vorhanden; die Tumor-Bewertungen erfüllten aber nicht die RECIST v1.1 Kriterien für eine bestätigte PR. Die mediane beste prozentuale Veränderung in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen in Kohorte B betrug 0 % (Spanne -41 % bis 91 %).

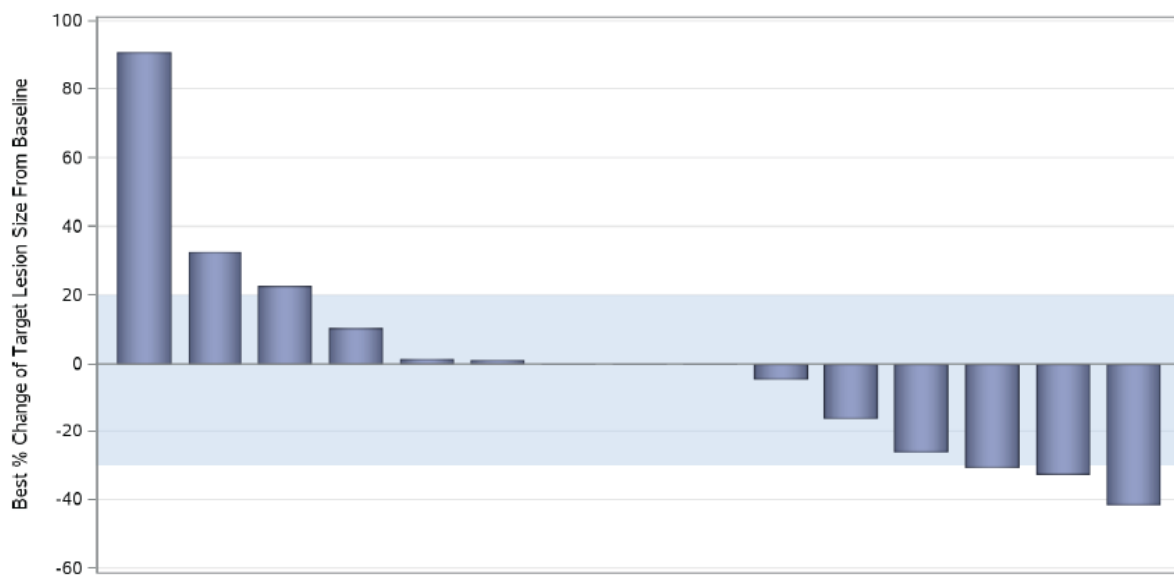


Abbildung 4-19: Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert auf der Grundlage der IRC-Bewertung (Kohorte B, Efficacy-Evaluable-Population) - – Datenschnitt vom 22. März 2019

Hinweis 1: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor: Kohorte B = FGF/FGFR-Veränderungen. Hinweis 2: Die obere Grenze der blauen Schattierung weist auf das Kriterium für eine progressive Erkrankung hin ( $\geq 20\%$  Zunahme der Summe der Zielläsionsdurchmesser) und die untere Grenze zeigt ein Kriterium für ein partielles Ansprechen an ( $\geq 30\%$  Abnahme der Summe der Zielläsionsdurchmesser).

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.1.2.

In Kohorte C wiesen 4 von 13 Probanden mit Post-Baseline Bewertungen der Zielläsionen eine IRC-bewertete beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline auf (siehe Abbildung 4-20). Eine Reduktion von > 30 % wurde ebenso in einem Probanden ohne bestätigte PR (nach RECIST v.1.1) festgestellt. Die mediane beste prozentuale Veränderung von Baseline in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen betrug 4,2 % (Spanne -33 % bis 74 %).

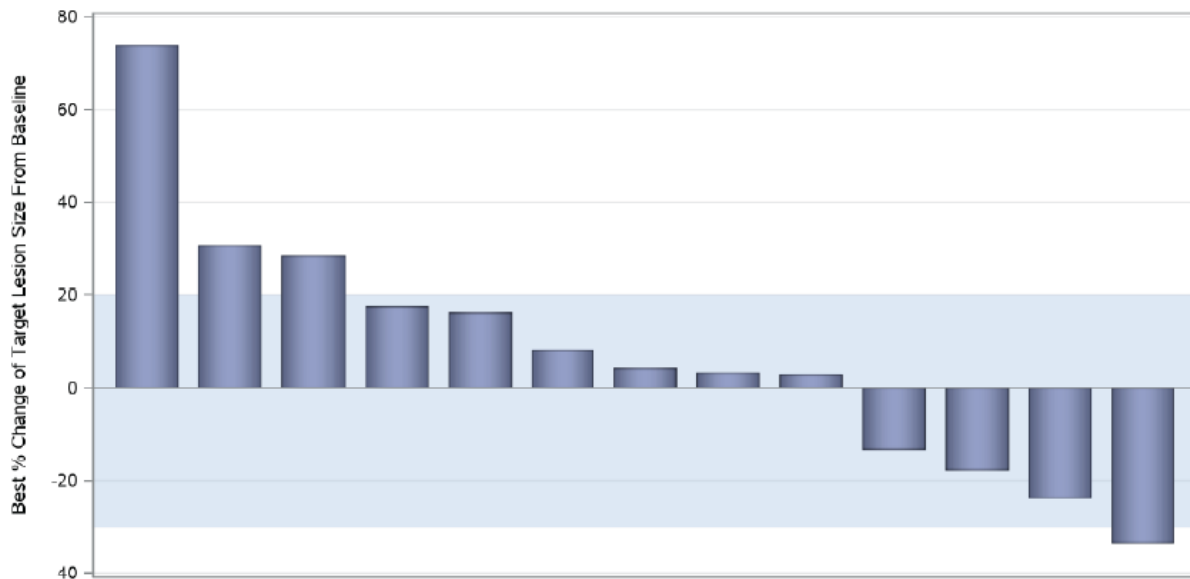


Abbildung 4-20: Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert auf der Grundlage der IRC-Bewertung (Kohorte C, Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019

Hinweis 1: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor: Kohorte C = Negativ für FGF/FGFR-Veränderungen. Hinweis 2: Die obere Grenze der blauen Schattierung weist auf das Kriterium für eine progressive Erkrankung hin ( $\geq 20\%$  Zunahme der Summe der Zielläsionsdurchmesser) und die untere Grenze zeigt ein Kriterium für ein partielles Ansprechen an ( $\geq 30\%$  Abnahme der Summe der Zielläsionsdurchmesser).

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.1.3.

In der Gesamtschau erreichten ausschließlich Probanden der Kohorte A (FGFR2-Fusionen) ein objektives Ansprechen mit 38 Respondern (35,5 %), die entweder CR oder PR nach Therapie mit Pemigatinib aufwiesen. Ein weiterer großer Teil der Kohorte A von 50 Probanden (46,7 %) erreichte SD, was bei CCA-Patienten im fortgeschrittenen Stadium deren Erkrankung stark progredient ist, als großer Erfolg gewertet werden kann. Lediglich 16 Probanden (15 %) zeigten eine Progression.

In den Kohorten B und C wurden keine objektiven Responder nach RECIST v1.1 ermittelt. In diesen Kohorten waren Probanden vertreten, die andere FGF/FGFR-Veränderungen (Kohorte B) oder negativ für FGF/FGFR-Veränderungen (Kohorte C) waren. Ein Teil der Probanden in Kohorte B und C wies eine SD auf (40 % und 22,2 %), jedoch zeigte sich auch in einem großen Teil eine Progression (35 % und 61,1 %). Die Kohorten wurde nach den Abbruchregeln der Studie gestoppt, da die angestrebte ORR nicht erreicht worden ist.

*Aktualisierte Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020*

Eine Übersicht der Ergebnisse zum Endpunkt ORR des 4. Datenschnitts vom 07. April 2020 ist in Tabelle 4-61 dargestellt. Im Vergleich zum ersten Datenschnitt waren in der Kohorte A insgesamt 2 Probanden mehr im Vergleich zum initialen Datenschnitt – insgesamt 40 Probanden (37,0 %) - mit objektivem Ansprechen vom IRC bestätigt. Ein Proband in der Kohorte A, der zuvor mit SD bewertet wurde, wurde zu diesem Datenschnitt vom IRC als objektiver Responder bewertet. Außerdem wurden die Daten eines weiteren Probanden berücksichtigt, zu dem zum initialen Datenschnitt keine Daten vorlagen.

Von den objektiven Respondern wurden 4 Probanden (3,7 %) mit CR vom IRC bewertet und 36 Probanden (33,3 %) mit PR. Die gestiegene Anzahl an Patienten mit CR (+1 im Vergleich zum initialen Datenschnitt) ist damit zu erklären, dass ein Proband, welcher zuvor mit PR bewertet wurde, vom IRC zum vorliegenden Datenschnitt als CR eingestuft wurde.

In der Kohorte B ergaben sich keine Veränderungen im Vergleich zum initialen Datenschnitt, da alle Probanden die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen hatten. Aus der Kohorte C wurde zu diesem Datenschnitt ein Proband ausgeschlossen, der zum initialen Datenschnitt fälschlicherweise zu dieser Kohorte zugeordnet wurde. Zu diesem Probanden war der *FGF/FGFR*-Status nicht vom Labor bestätigt. Es wurden daher nun in dieser Kohorte - statt zuvor 4 Probanden - 3 Probanden (17,6 %) mit SD bewertet.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt objektive Ansprechrate aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2 Rearrangements) (N = 108) <sup>4</sup>	Kohorte B (Andere FGF/FGFR Veränderungen) (N = 20)	Kohorte C (Negativ für FGF/FGFR Veränderungen) (N = 17) <sup>4</sup>
<b>4. Datenschnitt 07. April 2020</b>			
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	40 (37,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
95 % KI <sup>2</sup>	27,94, 46,86	0,00, 16,84	0,00, 19,51
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			
Bestätigte CR	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bestätigte PR	36 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stabile Erkrankung	49 (45,4)	8 (40,0)	3 (17,6)
Progression	16 (14,8)	7 (35,0)	11 (64,7)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	3 (2,8)	5 (25,0)	3 (17,6)
<p><sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben.</p> <p><sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer in Kohorte A, 4 Probanden in Kohorte B, 3 Probanden der Kohorte C) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (Jeweils 1 Teilnehmer in Kohorte A und Kohorte B).</p> <p><sup>4</sup> 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 <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p> <p>Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem <i>FGF/FGFR</i>-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.</p> <p>CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich</p> <p>Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 2.2.1.1, 2.2.3.1</p>			

Die Behandlung mit Pemigatinib führte mit einer ORR von 37,0 % zu einer hohen Ansprechrate, die mit keiner anderen systemischen Therapie in der 2nd-line Therapie bisher erzielt werden konnte. Eine zuletzt veröffentlichte Meta-Analyse von systemischen 2nd-line

Therapieregimen ergab eine gepoolte ORR von 9,5 % (95 % KI 7,2, 12,5) [13]. Die Spezifität auf das molekulare Target *FGFR2*-Fusion oder Rearrangement wurde in der Studie FIGHT-202 durch das alleinige Ansprechen der Kohorte A gezeigt. Damit steht mit Pemigatinib eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangement die Möglichkeit einer wirksamen Therapie ermöglicht.



**4.3.2.3.3 Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																								
FIGHT-202	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) war bei objektiven Respondern definiert als die Zeit vom ersten CR oder PR auf der Basis von RECIST v1.1 erreicht, bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsverlaufs auf der Basis von RECIST v1.1 oder bis zum Tod.</p> <p><u>Validierung:</u></p> <p>Die DoR wurde nur bei objektiven Respondern, basierend auf der Bewertung des Tumors durch ein unabhängiges IRC nach RECISTv1.1-Kriterien, erhoben. Die Bewertung anhand der RECISTv1.1-Kriterien gilt gemäß EMA als etablierte, valide und objektive Methode, welche eine Standardisierung der Bewertung ermöglicht [21]. Die Standardisierung und objektive Bewertung garantieren die Validität des Endpunktes.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung basierte auf dem Zeitplan der Bewertung des Tumorstatus durch das IRC nach RECISTv1.1-Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Die DoR wurde als sekundärer Endpunkt für die Kohorten A, B und C definiert. Die statistische Analyse wurde gemäß SAP basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population durchgeführt. Folgend dem SAP werden die Probanden, die keine Progression bis zum Analyse Cut-off Tag erfahren haben, zensiert. Die Zensierung des DoR erfolgt nach dem nachfolgend dargestellten Algorithmus, der auf den FDA-Richtlinien für die Industrie basiert: Endpunkte klinischer Studien für die Zulassung von Krebsmedikamenten und Biologika [58, 59].</p> <p>Die Analyse der DoR wurde zum initialen Datenschnitt zum 22. März 2019 durchgeführt.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Outcome</th> <th>Datum der Zensierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kein Baseline Tumor-Bewertung</td> <td>zensiert</td> <td>Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Keine adäquate Post-Baseline Bewertung des Ansprechens</td> <td>zensiert</td> <td>Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Progression dokumentiert zwischen den angesetzten Bewertungen des Ansprechens</td> <td>progre dient</td> <td>Datum der ersten Gesamtantwort der progressiven Erkrankung</td> </tr> <tr> <td>Keine Progression</td> <td>zensiert</td> <td>Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch bei nicht dokumentierter Progression</td> <td>zensiert</td> <td>Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch wegen Toxizität oder anderer Grund</td> <td>zensiert</td> <td>Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)</td> </tr> <tr> <td>Beginn einer neuen Anti-Krebs</td> <td>zensiert</td> <td>Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und</td> </tr> </tbody> </table>	Situation	Outcome	Datum der Zensierung	Kein Baseline Tumor-Bewertung	zensiert	Tag 1	Keine adäquate Post-Baseline Bewertung des Ansprechens	zensiert	Tag 1	Progression dokumentiert zwischen den angesetzten Bewertungen des Ansprechens	progre dient	Datum der ersten Gesamtantwort der progressiven Erkrankung	Keine Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)	Studienabbruch bei nicht dokumentierter Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)	Studienabbruch wegen Toxizität oder anderer Grund	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)	Beginn einer neuen Anti-Krebs	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und
Situation	Outcome	Datum der Zensierung																							
Kein Baseline Tumor-Bewertung	zensiert	Tag 1																							
Keine adäquate Post-Baseline Bewertung des Ansprechens	zensiert	Tag 1																							
Progression dokumentiert zwischen den angesetzten Bewertungen des Ansprechens	progre dient	Datum der ersten Gesamtantwort der progressiven Erkrankung																							
Keine Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)																							
Studienabbruch bei nicht dokumentierter Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)																							
Studienabbruch wegen Toxizität oder anderer Grund	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)																							
Beginn einer neuen Anti-Krebs	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und																							

Behandlung		nicht fehlend) vor Beginn der neuen Behandlung
Tod vor der ersten Bewertung der progressiven Erkrankung	progreredient	Datum des Todes
Tod zwischen den adäquaten Studienvisiten	progreredient	Datum des Todes
Tod oder Progression nach mehr als einer fehlenden Bewertung	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)

Die Anzahl der Responder, die Zahl der Probanden, welche in Progression waren oder gestorben sind und die Anzahl der zensierten Probanden wurden zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Schätzung der DoR wird mit ihrem 95 %-igen KI präsentiert, welcher nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet wurde (Brookmeyer and Crowley's Crowley 1982). Die DoR-Analyse wird entsprechend dem SAP jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt.

#### Subgruppenanalyse:

Für Kohorte A wurde bei genügend Respondern eine Subgruppenanalyse der DOR für den Grad einer Nierenschädigung sowie für den Grad einer Leberschädigung durchgeführt-

#### Addendum zum CSR

Im Addendum zum CSR wurden DoR Daten zum zweiten Datenschnitt zum 30. August 2019 präsentiert. Der Zweck der zweiten Analyse lag darin, aktualisierte Daten zur DoR der 38 Probanden mit *FGFR-2* Rearrangement (Kohorte A) zur Verfügung zu stellen, die zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (22. März 2019) ein IRC-untersuchtes, bestätigtes objektives Tumoransprechen aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach der gleichen Methodik wie im SAP beschrieben.

#### Addendum 2 zum CSR

Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, zur Verfügung gestellt. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie der 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“) hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits-Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt zum 07. April 2020 im Anhang dargestellt.

Für DoR wurden die 40 Probanden berücksichtigt, die zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts ein IRC-bestätigtes objektives Tumoransprechen aufwiesen.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Ansprechens in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da offene Studien generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt DoR waren die Endpunkterheber entsprechend des offenen Designs nicht verblindet. Entsprechend der Definition des Endpunktes wurde bei objektiven Respondern, die nach RECISTv1.1 Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee bestimmt worden waren, die Dauer des Ansprechens ermittelt. Die statistische Auswertung basierte entsprechend des SAP auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten *FGF/FGFR*-Status zugeordnet waren. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Endpunkt DoR eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen.

Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

## Ergebnisse

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsdauer für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse des sekundären Endpunktes Dauer des Ansprechens (DoR) basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population sind in Tabelle 4-64 dargestellt.

Zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts der Studie FIGHT-202 (22. März 2019) erreichten in der Kohorte A (n = 107) 38 Patienten (35,5 %), die mit Pemigatinib behandelt wurden, ein IRC-bewertetes, bestätigtes Tumor Ansprechen. Bei 21 dieser 38 Probanden (55,3 %) wurden ab dem Erreichen des Ansprechens Ereignisse in Form von einer Progression (20 Probanden, 52,6 %) und bei einem Probanden (2,6 %) der Tod beschrieben.

Die mediane DoR betrug 7,49 Monate (95 % KI 5,65, 14,49). 35 der bestätigten Responder (92 %) wiesen eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten nach Bestätigung des ersten Ansprechens auf. Die weiteren 3 Probanden mit bestätigtem Ansprechen wurden 5,2, 5,7 und 5,85 Monate nach Bestätigung des initialen Ansprechens zum Zeitpunkt des Datenschnitts nachbeobachtet.

Es wurden 17 Patienten (44,7 %) aufgrund von anhaltendem Ansprechen zum Zeitpunkt des letzter IRC-Bewertung des Tumors vor dem Datenschnitt für DoR zensiert. Von diesen 17 Probanden hatten 3 Probanden ein bestätigtes, andauerndes komplettes Ansprechen mit einer Ansprechdauer von 4,83, 6,34 und 19,52 Monaten. 12 Probanden wiesen ein bestätigtes, andauerndes partielles Ansprechen auf mit einer Dauer zwischen 4,17 bis 14,55 Monaten.

Die Wahrscheinlichkeit für ein ein anhaltendes IRC-bestätigtes Ansprechen für mindestens 9 Monate lag bei 47,4 % (95 % KI 27,6, 64,9), und 12 Monate bei 37,4 % (95 % KI 18,5, 56,2).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die DoR der Patienten mit CR oder PR der Efficacy-Evaluable-Population der Kohorte A ist in Abbildung 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus
	Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 107)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>	
Anzahl (%) der Probanden mit bestätigtem objektiven Ansprechen	38 (35,5)
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	21 (55,3)
Progression	20 (52,6)
Tod	1 (2,6)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	17 (44,7)
Mediane DoR (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	7,49 (5,65, 14,49)
KM-Schätzer (95 % KI) der DoR	
3 Monaten	100,0 (100,0, 100,0)
6 Monaten	68,5 (49,0, 81,8)
9 Monaten	47,4 (27,6, 64,9)
12 Monaten	37,4 (18,6, 56,2)
<p>DoR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Hinweise: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.4.1</p>	

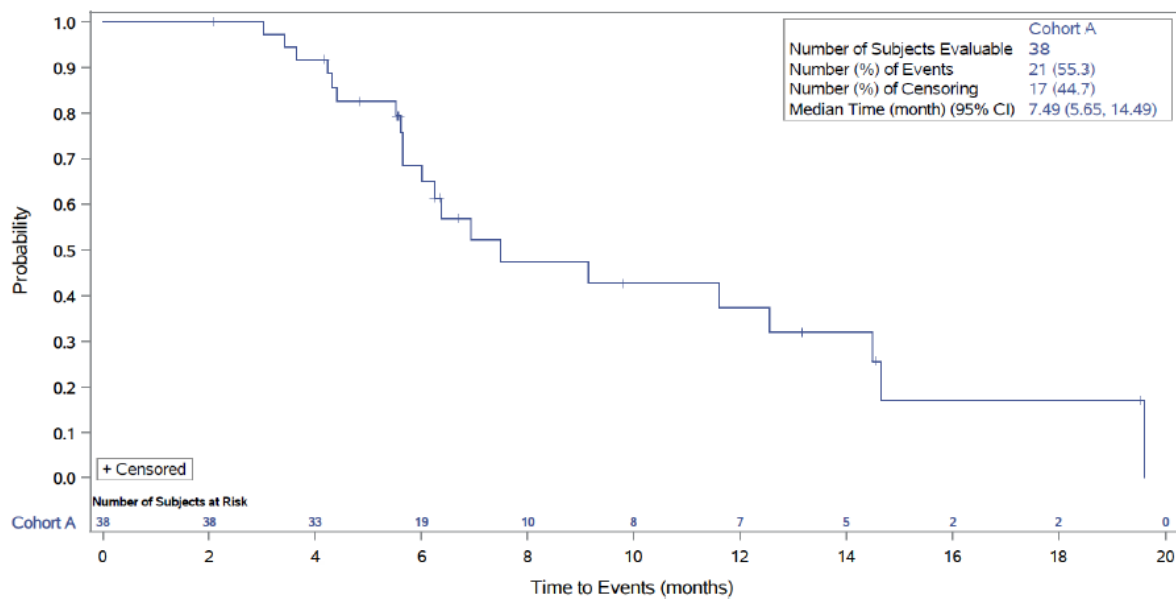


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.2.2

Um aktualisierte Daten zur DoR der IRC-bestätigten Responder zum initialen Datenschnitt zur Verfügung zu stellen, wurde die DoR der 38 IRC-bestätigten Responder zum 2. Datenschnitt (30. August 2019) analysiert.

Die Ergebnisse der DoR zum 30. August 2019 sind in Tabelle 4-65 dargestellt. In Abbildung 4-22 ist die Kaplan-Meier-Analyse dargestellt. Zum 2. Datenschnitt lag die mediane DoR der 38 Responder bei 9,13 Monaten (95 % KI 6,01, 14,49). 37 der 38 Responder wurden mindestens 10 Monate nach der initialen Response nachbeobachtet. 1 Proband wies ein Follow-up von 6,9 Monaten auf. Die beobachtete DoR betrug mindestens 6 Monate bei 24 Respondern (63,2 %), mindestens 9 Monate bei 16 Respondern (42,1 %) und mindestens 12 Monate bei 7 Probanden (18,4 %).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) zum 2. Datenschnitt aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus
	Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 107)
<b>Datenschnitt 30. August 2019</b>	
Anzahl (%) der Probanden mit bestätigtem objektiven Ansprechen	38
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	25 (65,8)
Progression	23 (60,5)
Tod	2 (5,3)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	13 (34,2)
Mediane DoR (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	9,13 (6,01, 14,49)
KM-Schätzer (95 % KI) der DoR	
3 Monaten	100,0 (100,0, 100,0)
6 Monaten	68,8 (50,8, 81,4)
9 Monaten	50,5 (32,8, 65,8)
12 Monaten	39,3 (22,1, 56,0)
<p>DoR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Hinweise: Diese Analyse schließt Responder ein, deren erstes Response-Datum am oder vor dem 30. August 2019 (Stichtag für den 2. Datenschnitt) lag. Die Daten stammen von einem IRC gemäß RECIST v1.1, und das Ansprechen ist bestätigt. Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem Tumor-FGF/FGFR-Status aus dem zentralen Genomik-Labor: Kohorte A = FGFR2-Rearrangements oder Fusionen.</p> <p><sup>1</sup> Das 95 %-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR Addendum 1 FIGHT-202 Tabelle 1</p>	

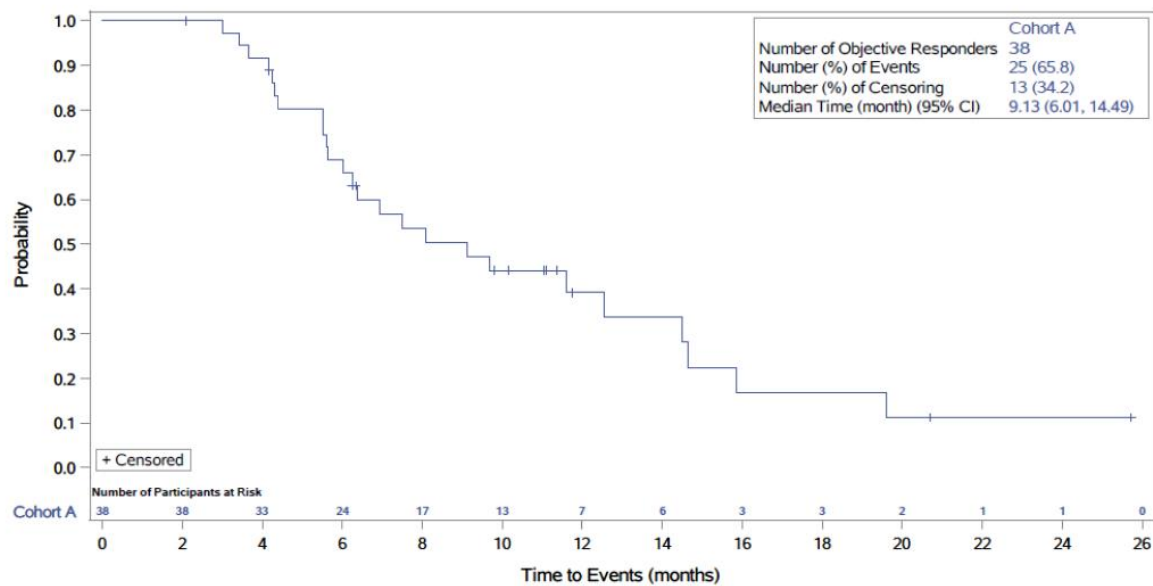


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 30. August 2019.

Hinweis: Diese Analyse schließt Responder ein, deren erstes Response-Datum am oder vor dem 30. August 2019 (Stichtag für den zweiten Datenschnitt) lag. Die Daten stammen von einem IRC gemäß RECIST v1.1, und das Ansprechen ist bestätigt. Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem Tumor-FGF/FGFR-Status aus dem zentralen Genomik-Labor: Kohorte A = *FGFR2*-Rearrangements oder Fusionen.

Quelle: CSR Addendum 1 FIGHT-202, Abbildung 4.2.2.

Für den aktuellen Datenschnitt zum 07. April 2020 wurden aktualisierte Daten zur DoR der IRC-bestätigten Responder zur Verfügung gestellt. Dazu wurde die DoR der 40 IRC-bestätigten Responder zu diesem Datenschnitt analysiert.

Die Ergebnisse der DoR zum 07. April 2020 sind in Tabelle 4-66 dargestellt. In Abbildung 4-23 ist die Kaplan-Meier-Analyse abgebildet. Die Kaplan-Meier-Analyse zum 4. Datenschnitt der 40 Responder ergab eine mediane DoR von 8,08 Monaten (95 % KI 5,65, 13,14). Die beobachtete DoR betrug mindestens 6 Monate bei 23 Respondern (57,5 %), mindestens 9 Monate bei 15 Respondern (37,5 %) und mindestens 12 Monate bei 10 Probanden (25,0 %).

Die vorliegenden Daten zur DoR des aktuellen vorliegenden Datenschnitts zeigen damit, dass die Ansprechdauer der Probanden mit einem objektiven Ansprechen (CR oder PR) mit einer medianen Zeit von 8,08 Monaten (95 % KI 5,65, 13,14) einen für diese Indikation langen Zeitraum umfasst.



Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus
	Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 108) <sup>2</sup>
<b>Datenschnitt 07. April 2020</b>	
Anzahl (%) der Probanden mit bestätigtem objektiven Ansprechen	40
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	27 (67,5)
Progression	25 (62,5)
Tod	2 (5,0)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	13 (32,5)
Mediane DoR (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	8,08 (5,65, 13,14)
KM-Schätzer (95 % KI) der DoR	
3 Monaten	100,0 (100,0, 100,0)
6 Monaten	66,0 (48,0, 79,1)
9 Monaten	47,6 (30,2, 63,1)
12 Monaten	37,5 (21,3, 53,7)
<p>DoR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Hinweise: Diese Analyse schließt Responder ein, deren erstes Response-Datum am oder vor dem 07. April 2020 (Stichtag für den 4. Datenschnitt) lag. Die Daten stammen von einem IRC gemäß RECIST v1.1, und das Ansprechen ist bestätigt. Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem Tumor-FGF/FGFR-Status aus dem zentralen Genomik-Labor: Kohorte A = FGFR2-Rearrangements oder Fusionen.</p> <p><sup>1</sup> Das 95 %-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p><sup>2</sup> 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.</p> <p>Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 2.2.4.1</p>	

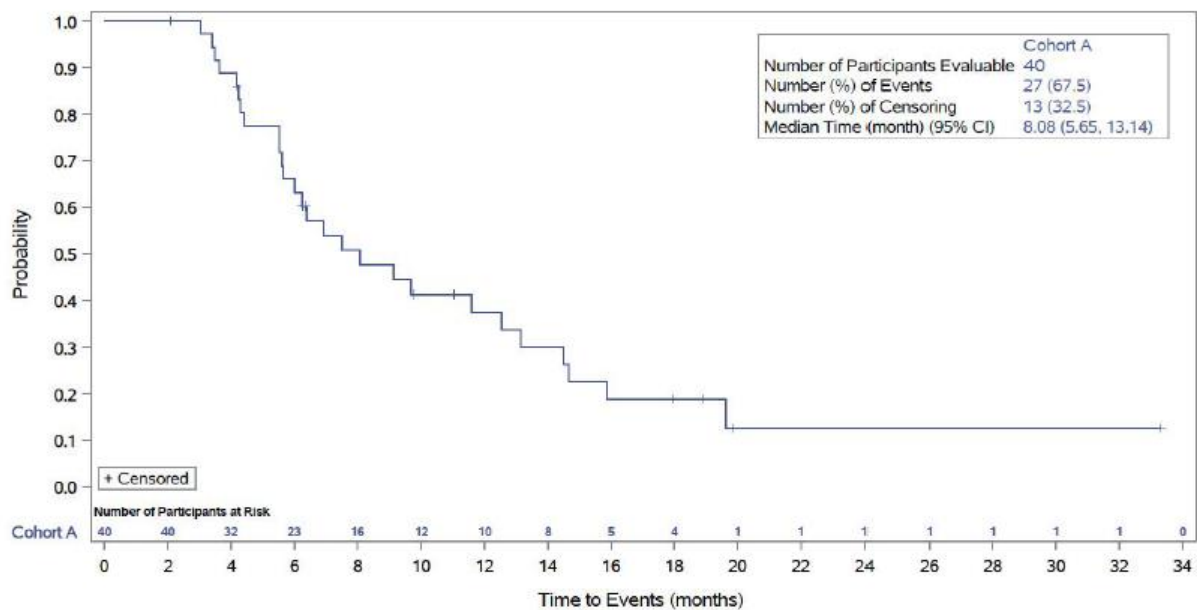


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Kohorte A, Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

Hinweis: Diese Analyse schließt Responder ein, deren erstes Response-Datum am oder vor dem 07. April 2020 (Stichtag für den 4. Datenschnitt) lag. Die Daten stammen von einem IRC gemäß RECIST v1.1, und das Ansprechen ist bestätigt. Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem Tumor-FGF/FGFR-Status aus dem zentralen Genomik-Labor: Kohorte A = *FGFR2*-Rearrangements oder Fusionen.

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202, Abbildung 4.2.2.

#### 4.3.2.3.4 Endpunkt Progressions-freies Überleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Progressions-freies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																		
FIGHT-202	<p><u>Definition:</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit vom ersten Tag der Einnahme der Studiendosis bis zum vorzeitigen Tod oder Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST v1.1, wie sie vom IRC beurteilt wird. Das Datum der Progression wird definiert als der Zeitpunkt des ersten dokumentierten Fortschreitens.</p> <p><u>Validierung:</u></p> <p>Der Endpunkt PFS wird neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben (DFS) von der EMA als ein valider primärer Endpunkt für klinische Studien bei onkologischen Patienten ausgewiesen, da ein verlängertes PFS generell einen Nutzen für den Patienten aufweist [21] [32]. In der Guideline-Revision des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) wird die klinische Relevanz und die Patientenrelevanz des PFS vom Scientific Advisory Group damit begründet, dass die Bedeutung des Hinauszögerns oder einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, für den Patienten gegeben ist [14].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung basierte auf dem Zeitplan der Bewertung des Tumorstatus durch das IRC nach RECISTv1.1-Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>PFS wurde als sekundärer Endpunkt für die Kohorten A, B und C definiert. Die statistische Analyse wurde gemäß SAP basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population durchgeführt. Folgend dem SAP wird die Anzahl der Probanden, die progredient oder gestorben sind, und die Anzahl der zensierten Probanden zusammengefasst. Die Zensierung des PFS erfolgt nach dem nachfolgend dargestellten Algorithmus, der auf den FDA-Richtlinien für die Industrie basiert: Endpunkte klinischer Studien für die Zulassung von Krebsmedikamenten und Biologika [58, 59].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Outcome</th> <th>Datum der Zensierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine Baseline Tumor-Bewertung</td> <td>zensiert</td> <td>Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Keine adäquate Post-Baseline Bewertung des Ansprechens</td> <td>zensiert</td> <td>Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Progression dokumentiert zwischen den angesetzten Bewertungen des Ansprechens</td> <td>progredient</td> <td>Datum der ersten Gesamtantwort der progressiven Erkrankung</td> </tr> <tr> <td>Keine Progression</td> <td>zensiert</td> <td>Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch bei nicht dokumentierter Progression</td> <td>zensiert</td> <td>Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)</td> </tr> </tbody> </table>	Situation	Outcome	Datum der Zensierung	Keine Baseline Tumor-Bewertung	zensiert	Tag 1	Keine adäquate Post-Baseline Bewertung des Ansprechens	zensiert	Tag 1	Progression dokumentiert zwischen den angesetzten Bewertungen des Ansprechens	progredient	Datum der ersten Gesamtantwort der progressiven Erkrankung	Keine Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)	Studienabbruch bei nicht dokumentierter Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)
Situation	Outcome	Datum der Zensierung																	
Keine Baseline Tumor-Bewertung	zensiert	Tag 1																	
Keine adäquate Post-Baseline Bewertung des Ansprechens	zensiert	Tag 1																	
Progression dokumentiert zwischen den angesetzten Bewertungen des Ansprechens	progredient	Datum der ersten Gesamtantwort der progressiven Erkrankung																	
Keine Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)																	
Studienabbruch bei nicht dokumentierter Progression	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)																	

Studienabbruch wegen Toxizität oder anderer Grund	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)
Beginn einer neuen Anti-Krebs Behandlung	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend) vor Beginn der neuen Behandlung
Tod vor der ersten Bewertung der progressiven Erkrankung	progreredient	Datum des Todes
Tod zwischen den adäquaten Studienvisiten	progreredient	Datum des Todes
Tod oder Progression nach mehr als einer fehlenden Bewertung	zensiert	Datum der letzten adäquaten Response-Bewertung (nicht NE und nicht fehlend)

Die Kaplan-Meier-Schätzung der medianen PFS wird mit ihrem 95 %-igen KI präsentiert, welcher nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet wurde [51]. Die PFS-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt.

Das progressionsfreie Überleben für Kohorte A wird für jede prädefinierte Subgruppe analysiert, mit Ausnahme der Nieren-/Leberschädigung. Wenn es genügend Probanden in jeder Subgruppe gab, wurden Forest-Plots mit mittlerer PFS und deren 95 % KI für jede Subgruppe zur Verfügung gestellt.

#### Addendum 2 zum CSR

Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, zur Verfügung gestellt. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie die 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“) hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits-Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 im Anhang dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Progressions-freies Überleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da offene Studien generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt PFS waren die Endpunkterheber entsprechend des offenen Designs nicht verblindet. Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten *FGF/FGFR*-Status zugeordnet waren. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert. Für die statistische Auswertung des Endpunktes PFS wurden die Kriterien der FDA zur Zensierung verwendet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Endpunkt PFS eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

## Ergebnisse

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse des sekundären Endpunktes Progressions-freies Überleben (PFS) basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 sind in Tabelle 4-69 dargestellt.

Zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts der Studie FIGHT-202 (22. März 2019) betrug die mediane PFS, basierend auf der IRC-Bewertung, in der Kohorte A 6,93 Monate (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 %) verstarben. 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 wie folgend dargestellt zensiert:

- 3 Probanden mit anhaltendem bestätigtem komplettem Ansprechen mit einer medianen PFS Dauer von 6,24 bis 22,57 Monaten.
- 12 Probanden mit anhaltendem bestätigtem partiellem Ansprechen mit einer medianen PFS Dauer von 6,87 bis 19,32 Monaten.
- 13 Probanden mit stabiler Erkrankung mit einer medianen PFS Dauer von 2,73 bis 19,32 Monaten.

Die Wahrscheinlichkeit für PFS betrug in Kohorte A nach 9 Monaten 45,3 % (95 % KI 34,9, 55,1) und nach 12 Monaten 29,2 % (95 % KI 18,9, 40,2).

In den Kohorten B und C belief sich das mediane PFS auf 2,10 Monate (95 % KI 1,18, 4,86) respektive 1,68 Monate (95 % KI 1,25, 1,84). Die Wahrscheinlichkeit für PFS betrug in Kohorte B nach 9 Monaten 12,6 % (95 % KI 2,1, 32,9) und nach 12 Monaten 0,0 % (95 % KI NE, NE). In Kohorte C lag die Wahrscheinlichkeit für PFS nach 9 und 12 Monaten bei jeweils 0,0 % (95 % KI NE, NE).

Die Kaplan-Meier-Kurven für PFS der Kohorten A, B und C (Efficacy-Evaluable-Population) sind in Abbildung 4-24 dargestellt.

Mit dem 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 wurde der Endpunkt PFS für die Kohorten A, B und C basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population analysiert. Eine Übersicht der Ergebnisse ist Tabelle 4-70 zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Darstellung ist in Abbildung 4-25 dargestellt.

Die mediane PFS der Kohorte A betrug 7,03 Monate (95 % KI 6,08, 10,48). Insgesamt wurden 27 Probanden (25 %) der Kohorte A für PFS zensiert. Die folgenden 12 Probanden mit anhaltendem Ansprechen oder stabiler Erkrankung wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumor-Bewertung vor dem Datum des letzten Datenschnitt aufgrund der im folgenden dargestellten Gründe zensiert:

- 3 Probanden mit anhaltendem, bestätigtem CR mit einer PFS Dauer von 21,65 bis 36,37 Monaten
- 5 Probanden mit anhaltendem, bestätigtem PR mit PFS Dauer von 6,87 bis 22,05 Monaten.
- 4 Probanden mit stabiler Erkrankung mit PFS Dauer von 2,73 bis 20,11 Monaten

Die Wahrscheinlichkeit für PFS betrug in Kohorte A nach 9 Monaten 46,1 % (95 % KI 36,0, 55,6) und nach 12 Monaten 32,3 % (95 % KI 22,9, 42,1).

In den Kohorten B und C wurde zum 4. Datenschnitt zum 07. April 2020 eine zum ersten Datenschnitt kaum veränderte mediane PFS-Dauer von 2,10 Monaten (95 % KI 1,18, 4,86) und 1,51 Monaten (95 % KI 1,38, 1,84) angegeben. Die vorliegenden Ergebnisse ergeben sich daraus, dass alle Probanden der Kohorte B und C die Behandlung vor dem initialen Datenschnitt abgebrochen hatten und ein Proband der Kohorte C, der zuvor fälschlicherweise zugeordnet wurde (unklarere *FGF/FGFR*-Status) nun der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugeordnet und damit aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen wurde.

Zusammenfassend erreichen Probanden in der Kohorte A mit einer medianen Dauer von 7,03 Monaten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 ein beachtliches PFS. In den Kohorten B und C liegt diese deutlich niedriger mit 2,10 Monaten und 1,51 Monaten. Dies ist auf das Nicht-Ansprechen auf die Behandlung zurückzuführen. Die Probanden der Kohorte A (*FGFR2*-Rearrangements) profitieren von der Therapie mit Pemigatinib. Dies wird auch in einer post-hoc Analyse der Studie FIGHT-202 deutlich. Die Analyse des PFS von 39 Probanden der Kohorte A (mit *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements) mit mindestens zwei Linien vorheriger Chemotherapie ergab ein medianes PFS von 4,2 Monaten (95 % KI 3,0 5,3) [60]. Damit verlängert Pemigatinib das PFS als 2nd-line Therapie deutlich.

Im Vergleich zu den Angaben aus der Literatur für die CCA-Population und Behandlung mit einer systemischen Chemotherapie mit einem medianen PFS von 2,6 Monaten (95 % KI 1,6, 8,0) wird das PFS verlängert. Damit kann das Leben der Patienten positiv durch die Therapie beeinflusst werden [13]. Das Herauszögern des Beginns einer Folgetherapie und der Verschlechterung der Symptomatik wird vom CHMP als Nutzen für den Patienten beschrieben [14].

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A FGFR2- Rearrangements  (N = 107)	Kohorte B Andere FGF/FGFR- Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen  (N = 18)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	71 (66,4)	17 (85,0)	16 (88,9)
Progression	63 (58,9)	13 (65,0)	12 (66,7)
Tod	8 (7,5)	4 (20,0)	4 (22,2)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	36 (33,6)	3 (15,0)	2 (11,1)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	6,93 (6,18, 9,59)	2,10 (1,18, 4,86)	1,68 (1,25, 1,84)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS nach			
3 Monaten	78,9 (69,7, 85,5)	37,9 (16,3, 59,5)	12,7 (2,1, 33,3)
6 Monaten	61,7 (51,5, 70,4)	25,3 (8,1, 47,1)	6,4 (0,4, 25,1)
9 Monaten	45,3 (34,9, 55,1)	12,6 (2,1, 32,9)	0,0 (NE, NE)
12 Monaten	29,2 (18,9, 40,2)	0,0 (NE, NE)	0,0 (NE, NE)
PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i> -Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i> -Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1. <sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet. Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.7.1			



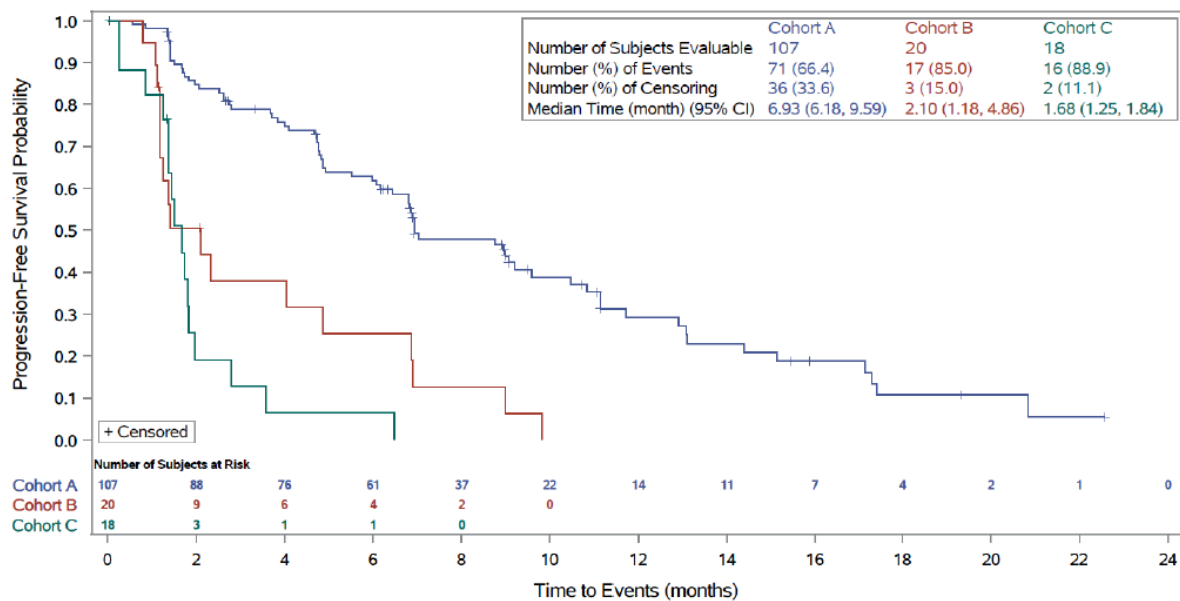


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Kohorten A, B und C, basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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, Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 bewertet

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.2.1

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A <i>FGFR2</i> - Rearrangements <sup>2</sup>  (N = 108)	Kohorte B Andere <i>FGF/FGFR</i> - Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen <sup>2</sup> (N = 17)
<b>Datenschnitt 07. April 2020</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	81 (75,0)	17 (85,0)	15 (88,2)
Progression	72 (66,7)	13 (65,0)	11 (64,7)
Tod	9 (8,3)	4 (20,0)	4 (23,5)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	27 (25,0)	3 (15,0)	2 (11,8)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	7,03 (6,08, 10,48)	2,10 (1,18, 4,86)	1,51 (1,38, 1,84)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS nach			
3 Monaten	79,1 (70,0, 85,7)	37,9 (16,3, 59,5)	13,5 (2,2, 35,0)
6 Monaten	61,1 (51,0, 69,8)	25,3 (8,1, 47,1)	6,8 (0,4, 26,3)
9 Monaten	46,1 (36,0, 55,6)	12,6 (2,1, 32,9)	0,0 (NE, NE)
12 Monaten	32,3 (22,9, 42,1)	0,0 (NE, NE)	0,0 (NE, NE)
<p>PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; NE = Nicht ermittelbar; QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1.</p> <p><sup>1</sup> Das 95 %-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p><sup>2</sup> 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 <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p>			
Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 2.2.7.1			

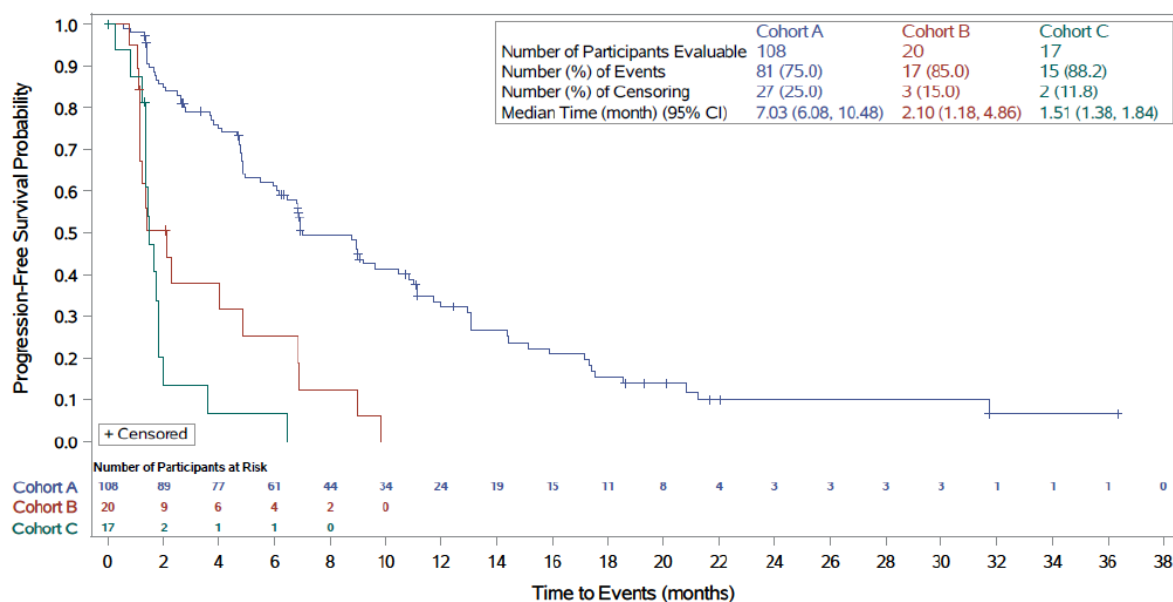


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Kohorten A, B und C, basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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. Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 bewertet

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Abbildung 4.2.1

#### 4.3.2.3.5 Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR)– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIGHT-202	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die Krankheitskontrollrate (DCR) ist definiert als der Anteil der Probanden mit der besten Antwort auf CR, PR oder SD aus Basis von RECIST v1.1. Die DCR ist neben der ORR ein Maß zur Kontrolle des Tumorwachstums. Neben dem CR und PR wird bei der DCR auch die SD berücksichtigt. Nach den RECIST-Kriterien liegt eine SD vor, wenn weder das Schrumpfen eines Tumors einem PR noch das Wachstum einer PD zugeordnet werden kann [28]. Das Ansprechen eines Tumors und die Stabilisierung der Erkrankung sind eng mit einer Progression verknüpft. Die effektive Tumorkontrolle ist mit dem Verzögern der Progression verknüpft und hat aufgrund der Vermeidung von krankheitsbezogenen Symptomen und der Nebenwirkungen möglicher Folgetherapien eine direkte Relevanz für den Patienten. Insbesondere in der palliativen Therapie ist das Erreichen einer SD von hoher Relevanz für den Patienten, da eine Aussicht auf Heilung nicht mehr besteht.</p> <p><u>Validierung:</u></p> <p>Die Bestimmung der DCR basierte auf der Bewertung des Tumoransprechens mittels der validierten, etablierten und von der EMA akzeptierten Kriterien nach RECIST v1.1 [21]. Die</p>

Bewertung des Tumors erfolgte durch ein IRC, was die unabhängige Beurteilung sicherstellte. Daher ist von der Validität des Endpunktes auszugehen.

Erhebungszeitpunkte:

Die Erhebung basierte auf dem Zeitplan der Bewertung des Tumorstatus durch das IRC nach RECISTv1.1-Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Statistische Analysen:

Die Krankheitskontrollrate wurde als sekundärer Endpunkt für die Kohorten A, B und C definiert. Die statistische Analyse wurde gemäß SAP basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population durchgeführt. Die Bestätigung und Dokumentation von CR und PR in der Independent Review Charter ist erforderlich. Probanden, über die nicht ausreichende Informationen zu Baseline oder während der Studie zur Erhebung des Response Status zur Verfügung stehen, werden in der Berechnung der DCR in den Nenner inkludiert. Das 95 %-ige KI für DCR wird nach der exakten Methode der Binomialverteilung berechnet.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt DCR in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da offene Studien generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt DCR waren die Endpunkterheber entsprechend dem offenen Design nicht verblindet. Die objektive Bewertung des Tumors erfolgte durch ein unabhängiges radiologisches Prüfkomitee (IRS), basierend auf den RECISTv1.1 Kriterien. Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor

bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert. Mit fehlenden Werten wurde adäquat verfahren. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Endpunkt DCR eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

### **Ergebnisse**

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DCR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse des sekundären Endpunktes Krankheitskontrollrate (DCR) basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population sind in Tabelle 4-73 dargestellt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie FIGHT-202 (22. März 2019) hatten 88 Probanden (82,2 % [95 % KI 73,7, 89,0]) der Kohorte A eine kontrollierte Erkrankung. Dies schloss alle Probanden ein, die das beste Gesamtansprechen - vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung - bei Messungen aufweisen, die die Kriterien für stabile Erkrankung nach dem Datum der ersten Dosis in einem minimalen Intervall von 39 Tagen erfüllen. Das beste Ansprechen schloss ein:

- 3 Probanden (2,8 %) mit anhaltendem bestätigtem komplettem Ansprechen
- 35 Probanden (32,7 %) mit anhaltendem bestätigtem partiellem Ansprechen
- 50 Probanden mit stabiler Erkrankung beibehalten für mindestens 39 Tage nach der ersten Dosis Pemigatinib

In den Kohorten B und C belief sich die Anzahl der Probanden mit stabiler Erkrankung auf 8 Personen (40,0 % [95 % KI 19,1, 63,9) respektive 4 Probanden (22,2 % [95 % KI 6,4, 47,6).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR) aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A, B und C).

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A FGFR2- Rearrangements  (N = 107)	Kohorte B Andere FGF/FGFR- Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen  (N = 18)
<b>1. Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Krankheitskontrolle, n (%) <sup>1</sup>	88 (82,2)	8 (40,0)	4 (22,2)
95 % KI <sup>2</sup>	73,7, 89,0	19,1, 63,9	6,4, 47,6
Bestes Ansprechen, n (%)			
Bestätigte CR	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bestätigte PR	35 (32,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stabile Erkrankung ≥ 39 Tage	50 (46,7)	8 (40,0)	4 (22,2)
KI = Konfidenzintervall; QD = einmal täglich Hinweis: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i> -Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i> -Veränderungen; <sup>1</sup> Probanden, die das beste Gesamtansprechen - vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung - bei Messungen aufweisen, die die Kriterien für stabile Erkrankung nach dem Datum der ersten Dosis in einem minimalen Intervall von 39 Tagen erfüllen. <sup>2</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der exakten Methode für binominale Verteilung berechnet. Quelle: CSR FIGHT-202 Tabellen 2.1.1.1, 2.2.1.1, 2.2.3.1, und 2.2.6.1.			

Das Erreichen einer stabilen Erkrankung beim CCA entspricht einem Erfolg in der Therapie, da die Progression gleichzeitig gestoppt wird. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA weisen nach Beginn einer 2nd-line Chemotherapie eine schnelle Progression auf; die DCR beträgt nach einer Meta-Analyse von Ying et al. 2019 durchschnittlich 50,3 % (95 % KI 45,5, 55,1) mit einem 2nd-line Chemotherapie-Regime [13]. Mit Pemigatinib wird eine DCR von 88,2 % in Kohorte A erreicht. Die Patienten erfahren durch die stabile Erkrankung einen Nutzen, da die Progression mit dem Beginn einer Folgetherapie und damit einhergehenden Nebenwirkungen verknüpft ist und zudem mit der Verschlechterung der Symptomatik.

#### 4.3.2.3.6 Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIGHT-202	<p><u>Definition:</u> <u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens ist definiert als die Zeit vom Beginn des Studienmedikaments (Tag 1) bis zum Datum der ersten bestätigten CR oder PR, wie vom unabhängigen zentralen radiologischen Überprüfungscommittee gemäß RECIST v1.1 bewertet. Das Datum der ersten bestätigten CR oder PR ist das Datum, an dem die Kriterien für CR oder PR zum ersten Mal erfüllt werden und die CR oder PR zu einem späteren Zeitpunkt bestätigt wird.</p> <p><u>Dauer der Behandlung</u></p> <p>Die Dauer pro Zyklus mit Pemigatinib beträgt 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause. Die Behandlung wird solange fortgesetzt wie Probanden einen Nutzen der Behandlung erfahren oder die Kriterien für den Abbruch der Behandlung nicht erfüllen. Die Dauer der Behandlung variiert zwischen Probanden und wurde als durchschnittlich 6 Monate betragend geschätzt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> <u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die Erhebung basierte auf dem Zeitplan der Bewertung des Tumorstatus durch das IRC nach RECISTv1.1-Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Statistische Analysen:</u> <u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Für die Responder wird die Zeit bis zum Beginn des Ansprechens zusammengefasst.</p> <p><u>Addendum 2 zum CSR</u></p> <p>Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, zur Verfügung gestellt. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie die 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“) hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits-Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 im Anhang dargestellt</p> <p><u>Dauer der Behandlung</u></p> <p>Die Dauer der Behandlung wurde deskriptiv basierend auf der Safety Population zusammengefasst. Für die Darstellung im Dossier wurde die Efficacy-Evaluable-Population berücksichtigt. Die deskriptive Zusammenfassung erfolgte wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer der Behandlung mit Pemigatinib (Wochen) = <math>(\text{Datum der letzten Dosis} - \text{Datum der letzten Dosis} + 1) / 7</math></li> <li>• Dauer der Behandlung mit Pemigatinib (Tagen) = <math>\text{Datum der letzten Dosis} - \text{Datum der letzten Dosis} + 1</math></li> </ul>

Die Dauer der Exposition in Monaten wird unter der Annahme berechnet, dass jeder Monat 30,4375 Tage hat. Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in jeder Dauer-Kategorie (< 1 Monat, 1-< 3 Monate, 3-< 6 Monate, 6-< 9 Monate, 9-< 12 Monate, 12-< 15 Monate, 15-< 18 Monate, 18-< 21 Monate, 21-< 24 Monate, > 24 Monate, soweit zutreffend) werden zusammengefasst.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da offene Studien generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt Objektive Ansprechraten waren die Endpunkterheber entsprechend dem offenen Design nicht verblindet. Die objektive Bewertung des Tumors erfolgte durch ein unabhängiges radiologisches Prüfkomitee (IRS), basierend auf den RECISTv1.1 Kriterien. Alle Patienten wiesen eine radiologisch messbare Erkrankung zu Studienbeginn auf, was somit eine Beurteilung der objektiven Ansprechraten sicherstellte. Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluatable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten *FGF/FGFR*-Status zugeordnet waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte, wie im SAP prädefiniert. Mit fehlenden Werten wurde adäquat verfahren. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Endpunkt eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

#### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**



Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

### **Ergebnisse**

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dauer bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse des Endpunktes Dauer bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population sind in Tabelle 4-76 dargestellt.

Die mediane Dauer zum Ansprechen betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie FIGHT-202 (22. März 2019) bei den 38 Probanden mit IRC-bestätigtem Ansprechen der Kohorte A 2,69 Monate (Spanne 0,6-6,9). 3 Probanden in der Kohorte A wiesen Reduktionen der Zielläsionen auf, die nicht den Kriterien für ein IRC-bewertetes, bestätigtes partielles Ansprechen bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Pemigatinib genügten. In der Kohorte B und C wurden keine Probanden mit IRC-bestätigtem objektiven Ansprechen ermittelt.

Die Dauer der Behandlung lag bei der Mehrzahl der Probanden in Kohorte A (60,7 %; [65/107]) bei > 6 Monaten. Die Darstellung im Swimmer-Plot in Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-29 zeigt die Dauer der Behandlung pro Patienten und Angabe des Ansprechens (CR, PR, SD oder PD) der Kohorte A. Es ist zu erkennen, dass ein Großteil der Patienten mit CR, PR oder SD zum Datenschnitt weiterhin behandelt wird.

In Kohorte B und C wurden die meisten Probanden weniger als 3 Monate behandelt (Kohorte B: 45 % [9/20]; Kohorte C: 61,1 % [11/18]).

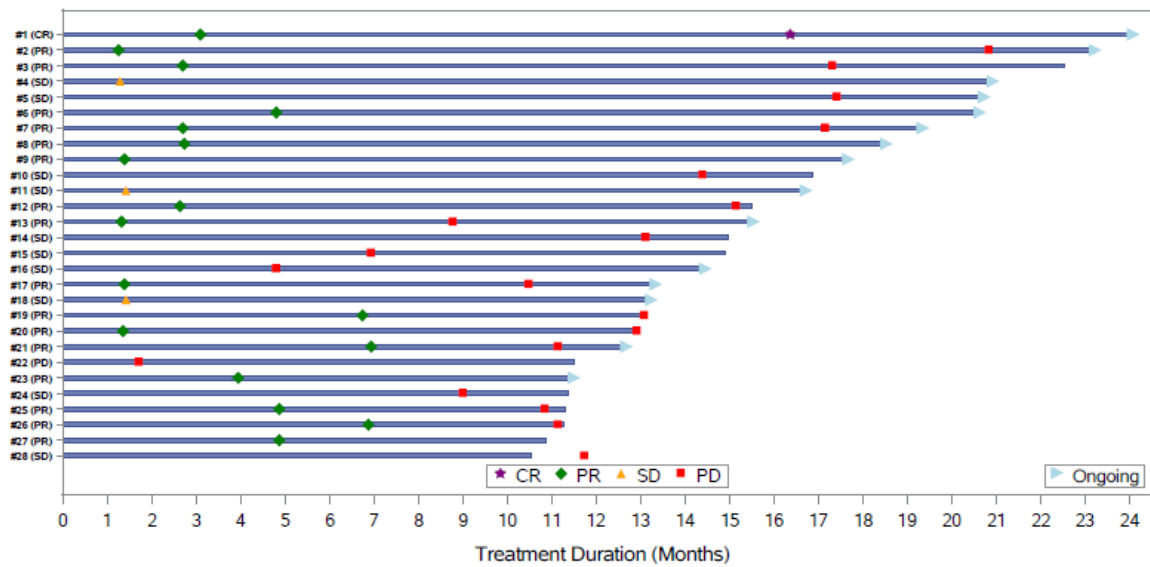


Abbildung 4-26: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 1), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.1

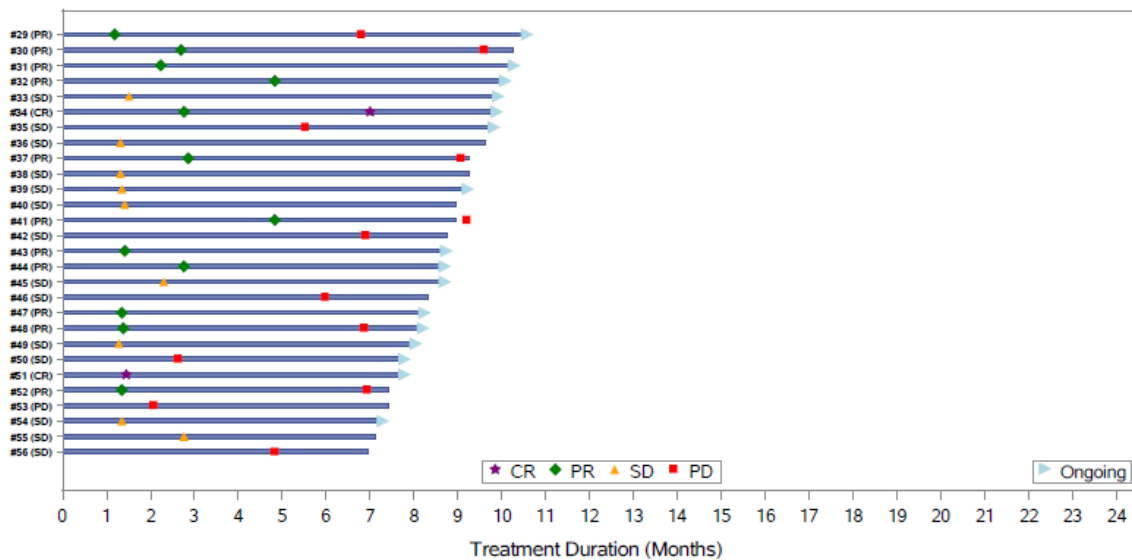


Abbildung 4-27: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 2), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.2

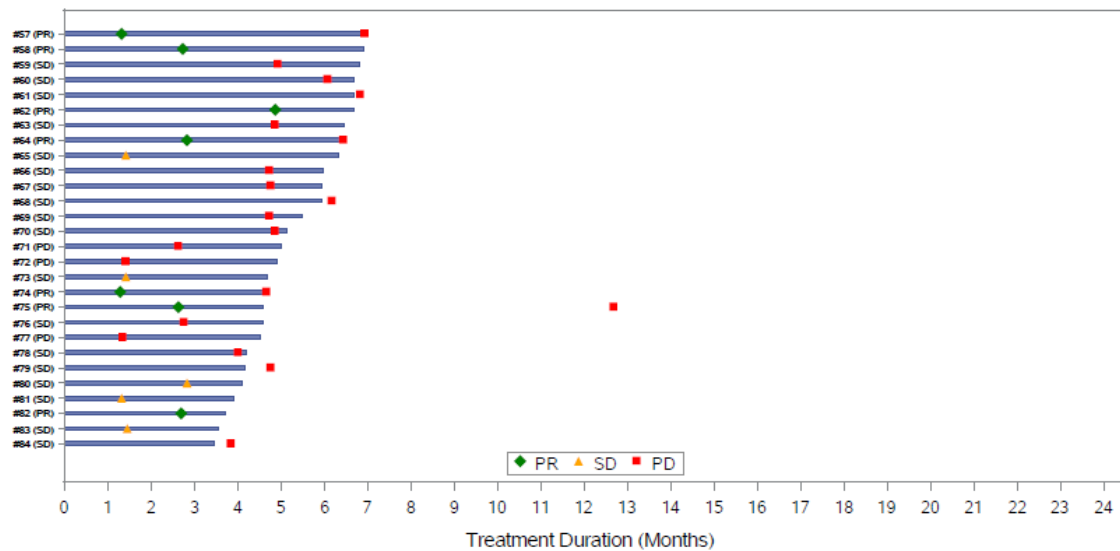


Abbildung 4-28: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 3), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.2

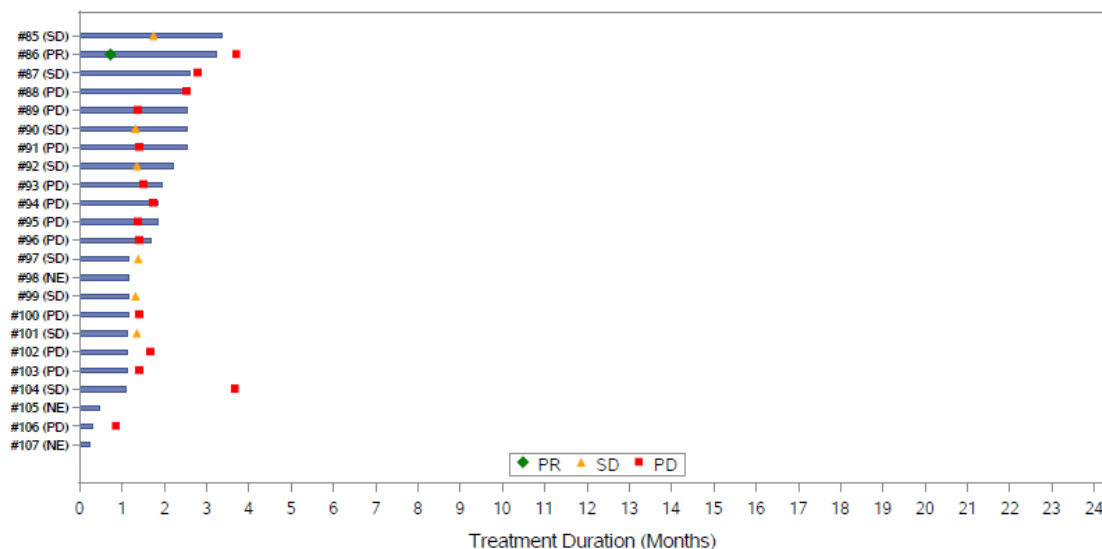


Abbildung 4-29: Swimmer Plot der Dauer der Behandlung nach IRC-Bewertung in der Kohorte A (Teil 4), Efficacy-Evaluable-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach *FGF/FGFR* Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = *FGFR2*-Translokation; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.2

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Dauer bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A FGFR2- Rearrangements  (N = 107)	Kohorte B Andere FGF/FGFR- Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen  (N = 18)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit objektivem Ansprechen	38 (35,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dauer bis zum Ansprechen (Monate)			
N	38	0	0
Mittelwert (STD)	2,89 (1,707)	-	-
Median (min, max)	2,69 (0,7, 6,9)	-	-

Dauer der Behandlung (Tage)			
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)
Probanden exponiert, n (%)			
≤ 1 Monat	3 (2,8)	5 (25,0)	5 (27,8)
> 1-3 Monate	18 (16,8)	9 (45,0)	11 (61,1)
> 3-6 Monate	21 (19,6)	1 (5,0)	2 (11,1)
> 6-9 Monate	26 (24,3)	3 (15,0)	0 (0,0)
> 9-12 Monate	18 (16,8)	1 (5,0)	0 (0,0)
> 12-15 Monate	8 (7,5)	1 (5,0)	0 (0,0)
> 15-18 Monate	5 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 18-21 Monate	5 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 21-24 Monate	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
KI = Konfidenzintervall; QD = einmal täglich; STD = Standardabweichung Hinweise: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i> -Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i> -Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – objektives Ansprechen wurde bestätigt. Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.3.2 und Tabelle 3.1.1			

Die Daten zur Dauer der Behandlung wurden mit dem Datenschnitt vom 07. April 2020 aktualisiert (siehe Tabelle 4-77). Die Dauer der Behandlung lag im Median bei 220,0 Tagen (Spanne 7-1112). Die meisten Probanden wurden mehr als 6 Monate behandelt.

In Kohorte B und C wurden die meisten Probanden weniger als 3 Monate behandelt (Kohorte B: 45 % [9/20]; Kohorte C: 58,8 % [10/17]).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Dauer der Behandlung aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A FGFR2- Rearrangements  (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B Andere FGF/FGFR- Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen  (N = 17) <sup>1</sup>
<b>Datenschnitt 07. April 2020</b>			
Dauer der Behandlung (Tage)			
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)
Probanden exponiert, n (%)			
≤ 1 Monat	3 (2,8)	5 (25,0)	5 (25,0)
> 1-3 Monate	18 (16,7)	9 (45,0)	10 (58,8)
> 3-6 Monate	22 (20,4)	1 (5,0)	2 (11,8)
> 6-9 Monate	19 (17,6)	3 (15,0)	0 (0,0)
> 9-12 Monate	13 (12,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
> 12-15 Monate	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)
> 15-18 Monate	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 18-21 Monate	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 21-24 Monate	10 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>KI = Konfidenzintervall; QD = einmal täglich; STD = Standardabweichung  Hinweise: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – objektives Ansprechen wurde bestätigt.</p> <p><sup>1</sup> 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 <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p>			
Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 3.1.1			

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist zu erkennen, dass Probanden mit *FGFR2*-Rearrangement von der Behandlung mit Pemigatinib profitieren. Dies zeigt sich dadurch, dass für einen höheren Anteil keine Progression zu beobachten ist und die Patienten über einen längeren Zeitraum behandelt werden können. Falls eine Progression auftritt, wird die Behandlung abgebrochen und zu einem anderen Therapieregime gewechselt. Die Erkrankung schreitet unter einer systemischen 2nd-line Therapie schnell fort mit einem kurzen medianen PFS von 2,6 Monaten [13]. Damit ergibt sich aus der längeren Behandlungszeit mit Pemigatinib durch das Herausögern bis zu einer Folgetherapie ein direkter Nutzen für die Patienten.

**4.3.2.3.3.7 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIGHT-202	<p data-bbox="368 421 651 450"><u>Definition &amp; Validierung:</u></p> <p data-bbox="368 459 1398 703">Die Bewertung der Lebensqualität erfolgte mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und eine globale Skala zum Gesundheitszustand/Lebensqualität. Zusätzlich ermöglicht der Fragebogen die Betrachtung von Einzelitems zu Symptomen [36]. Je nach Typ des Karzinoms unterscheiden sich die Symptome, Behandlungen und die Prognose. Daher existieren verschiedene Module zur entitätsspezifischen Erfassung der Lebensqualität [37].</p> <p data-bbox="368 752 1347 871">Friend et al. 2011 entwickelten basierend auf den Leitlinien der EORTC ein Modul zur Erfassung der HRQoL in CCA und Gallenblasenkarzinom, den EORTC QLQ-BIL-21. Der EORTC QLQ-BIL-21 besteht aus 21 Fragen: 3 Einzelitems und 18 Items, die in 5 Skalen gruppiert sind:</p> <ol data-bbox="368 920 1091 1218" style="list-style-type: none"> <li>1. Esssymptome (4 Items),</li> <li>2. Gelbsuchtsymptome (3 Items),</li> <li>3. Müdigkeit (3 Items),</li> <li>4. Schmerzsymptome (4 Items)</li> <li>5. Angstsymptome (4 Items)</li> <li>6. Nebenwirkungen der Behandlung (1 Item)</li> <li>7. Schwierigkeiten mit Drainagebeuteln/Schläuchen (1 Item)</li> <li>8. Bedenken bezüglich Gewichtsverlustes (1 Item).</li> </ol> <p data-bbox="368 1267 1062 1296">Das Format der Antworten ist eine vierstufige Likert-Skala [37].</p> <p data-bbox="368 1346 1374 1556">Die Validierung des Fragebogens wurde von Kaupp-Roberts et al. 2015 mittels einer multizentrischen Phase 4 Studie vorgenommen. In der Studie wurden 172 Patienten mit CCA und 91 Patienten mit Gallenblasenkrebs rekrutiert und gebeten, den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL-21 zu Baseline (1 Monat vor Therapiebeginn) und nach 2 Monaten Behandlung auszufüllen. Anschließend wurden die psychometrischen Eigenschaften der Reliabilität, Validität, Skalenstruktur und Ansprechen auf Veränderungen analysiert. Für die Analysen standen die Fragebögen von 188 Patienten zur Auswertung zur Verfügung.</p> <p data-bbox="368 1568 1362 1626">Die Ergebnisse der Studie zeigten eine robuste Reliabilität und Validität des Fragebogens EORTC QLQ-BIL-21 für die Population der Patienten mit CCA und Gallenblasenkarzinom.</p> <p data-bbox="368 1637 1398 1724">Es wurde ein Cronbachs-<math>\alpha</math> von mehr als dem Grenzwert von 0,7 für alle Skalen (Spanne 0,71-0,87) ermittelt. Der QLQ-C30-Fragebogen verhielt sich in dieser Population etwas anders; zwei Skalen überschritten das Minimum von 0,70.</p> <p data-bbox="368 1736 1402 1856">Die Analyse der Test-Retest-Variabilität zeigte für alle Items des QLQ-BIL21 eine Intraklassen-Korrelationen (ICC) <math>&gt; 0,8</math>, während die Items des QLQ-C30 Skalen zwischen 0,52 und 0,92 lagen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der QLQ-BIL21-Fragebogen in dieser Patientenpopulation gegebenenfalls zusätzlich zum QLQ-C30-Fragebogen benötigt wird.</p> <p data-bbox="368 1868 1398 1955">Die Analyse hinsichtlich der Konstrukt-Validität mittels Ermittlung der konvergenten Validität zeigte für alle Items beider Fragebögen eine Pearsons R Korrelation von <math>&gt; 0,4</math>. Die Analyse der diskriminanten Validität der einzelnen Items ergab einen Wert <math>&gt; 0,7</math>. Dies bestätigt, dass die</p>



einzelnen Items in die richtigen Skalen eingeordnet wurden und im Wesentlichen Aspekte desselben Themenbereichs erfassen.

Die Analyse der klinischen Validität erfolgte durch Vergleich der Ergebnisse mit dem Karnofsky Performance Status (KPS)-Score zu Baseline, wobei die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt wurden (KPS <70 und >70). Alle Skalen außer Gelbsucht und Gewichtsverlust korrelierten signifikant mit der Differenz zwischen den beiden KPS-Gruppen [38].

Erhebungszeitpunkte:

Der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 wurden nach klinischem Studienprotokoll zu Baseline, jeweils an Tag 1 ( $\pm$  3 Tage) Zyklus 2 und ab Zyklus 3 alle 3 Zyklen und zu Studienende erhoben.

Statistische Analysen:

Die Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 wurde als explorativer Endpunkt definiert. Der BIL21 wurde nur an Probanden in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea ausgegeben.

Für die Kohorten A, B und C wurden die Messungen und Veränderungen zwischen Baseline bis zu jeder Studienvsiste für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 deskriptiv zusammengefasst. Die Analyse basierte auf der Efficacy-Evaluable Population.

Für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 wurden die Punktzahlen für jede Skala auf der Grundlage der Antworten aus den 30 Fragen unter Verwendung der Zuordnung von Fragen zu Skalen berechnet. Die Rohwerte der einzelnen Skalen sind die Mittelwerte der Itemwerte, die zur Skala beitragen, und der standardisierte Wert ist eine lineare Transformation des Rohwertes, so dass der Bereich zwischen 0 und 100 liegt. Ein höherer standardisierter Score repräsentiert ein höheres/besseres Niveau der Funktionsfähigkeit/QoL oder ein höheres/verschlechtertes Niveau der Symptome.

Der Rohwert ist der Mittelwert der nicht fehlenden Itemwerte, wenn die Anzahl der fehlenden Itemwerte weniger als 50 % der Items ausmacht, die zur Skala beitragen. Andernfalls wird der Rohwert als fehlend betrachtet.

Die Spanne sei die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum einer Roh-Skala, die für den globalen Gesundheitszustand/QoL 6 und für alle anderen Skalen 3 beträgt. Der standardisierte Score für die funktionale Skala wird wie folgt berechnet:

$$\left(1 - \frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$$

Für alle anderen Skalen wird die standardisierte Punktzahl wie folgt berechnet:

$$\left(\frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$$

Der EORTC QLQ-BIL21-Score für jede der 5 Multi-Item-Skalen und 3 Einzel-Item-Skalen bei jedem Besuch, bei dem die Variable gemessen wird, sowie die Veränderung von der Baseline zu jedem Besuch werden für die Kohorten A, B bzw. C deskriptiv zusammengefasst. Die Punktzahlen für jede Skala werden auf der Grundlage der Antworten aus den 21 Fragen unter Verwendung der Zuordnung von Fragen zu Skalen berechnet

Die Rohwerte der einzelnen Skalen sind die Mittelwerte der Itemwerte, die zur Skala beitragen, und der standardisierte Wert ist eine lineare Transformation des Rohwertes, so dass der Bereich zwischen 0 und 100 liegt. Ein höherer standardisierter Score repräsentiert ein höheres/verschlechtertes Niveau der Symptome.

Der Rohwert ist der Mittelwert der nicht fehlenden Itemwerte, wenn die Anzahl der fehlenden Itemwerte weniger als 50 % der Items ausmacht, die zur Skala beitragen. Andernfalls wird der Rohwert als fehlend betrachtet.

Die Spanne sei die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum einer Rohskala, die für alle Skalen 3 beträgt. Der standardisierte Score wird berechnet durch:

$$\left( \frac{\text{RawScore} - 1}{\text{Range}} \right) \times 100$$

Die prozentuale Veränderung der EORTC-QLQ-C30- und BIL21-Scores wurde als Differenz der Ausgangswerte zu Baseline im Vergleich zu den erreichten Werten zum Messzeitpunkt dividiert durch die Baselinewerte berechnet. Lag der Ausgangswert bei 0, konnte eine prozentuale Änderung zu Baseline nicht berechnet werden, da der Baseline-Wert im Nenner steht. Daher konnte bei Probanden mit Baseline Wert 0 keine prozentuale Änderung berechnet werden und die Anzahl der Probanden mit %-Änderung kann geringer ausfallen als die Anzahl der Probanden mit Änderung.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da offene Studien generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt Lebensqualität waren die Endpunkterheber entsprechend dem offenen Design nicht verblindet. Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Auswertung des

Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Subgruppenanalysen nach Region (Nord-Amerika, West-Europa und Rest der Welt) ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Ergebnisse zu Lebensqualität aus Fragebogen EORTC QLQ-C30**

Ein Auszug der Ergebnisse zur Lebensqualität (Messwerte und Veränderung zu Baseline), erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bis zu Zyklus 6 Tag 1 (15 Wochen Behandlung) sind in Tabelle 4-80 dargestellt. Auf eine Darstellung ab Zyklus 9 bis maximal Zyklus 33 wurde verzichtet, da deutlich weniger als 80 % der Probanden in der Kohorte A einen Messwert aufwiesen. Dies ergibt sich aus der Behandlungs-Dauer von < 6 Monaten für 42/107 (39,2 %) Probanden der Kohorte A (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6)

Zu Baseline zeigte sich in Kohorte A eine niedrige Punktzahl in den Symptomskalen Appetitverlust (MW 21,2; STD 6,86), Konstipation (MW 18,4, STD 7,90), Diarrhöe (MW 12,0, STD 20,80), Dyspnoe (MW 21,4; STD 25,93), Insomnie (MW 24,2, STD 27,41), Übelkeit/Erbrechen (MW 9,8, STD 15,62) und Schmerz (MW 25,2, STD 24,01). Ein niedriger Score in der Symptomskala indiziert ein geringes Niveau der Symptome. Bis zu Zyklus 6 Tag 1

zeigten sich in den einzelnen Skalen keine bedeutungsvollen Veränderungen von > 10 Punkten, die als klinisch relevant gelten [61, 62].

In Kohorte B zeigten sich zu Baseline niedrige bis mittlere Ausgangswerte in der Skalen Appetitverlust (MW 35,1, STD 28,27), Konstipation (MW 31,6, STD 30,38), Dyspnoe (MW 28,1, STD 25,49), Fatigue (MW 43,3, STD 23,68), Insomnie (MW 33,3, STD 30,25), Übelkeit/Erbrechen (MW 16,7, STD 20,03) und Schmerz (39,5, STD 20,94). Zum Zyklus 3 wiesen ca. die Hälfte der Probanden (11/20) und zum Zyklus 6 waren bei weniger als die Hälfte der Probanden (6/20) Messwerte aufgenommen worden. Die Punktwerte der Skalen Appetitverlust, Konstipation, Diarrhöe und Dyspnoe stiegen um mehr als 10 Punkte an; eine Interpretation erscheint aber aufgrund der geringen Anzahl an Probanden nicht adäquat.

In Kohorte C wurden zu Zyklus 3 Tag 1 die Messwerte von 3 Probanden berichtet. Daher erscheint eine Bewertung der Veränderung aufgrund der geringen N-Zahl nicht adäquat. Die Bewertungen zu Baseline der Symptomskalen waren ähnlich wie in der Kohorte B.

Die Ergebnisse der funktionalen Skalen zeigten sich zu Baseline in der Kohorte A mit hohen Scores in kognitiver Funktion (MW 86,9, STD 16,69), emotionale Funktion (MW 78,1, STD 21,88), physiologische Funktion (MW 80,0, STD 18,58), Rollenfunktion (MW 75,1, STD 25,76) und der sozialen Funktion (MW 77,2, STD 26,30). Die Bewertung der Skala globaler Gesundheitsstatus fiel geringer aus mit einem MW von 67,3 Punkten (STD 19,22). Einen niedrigen Wert wies die Skala finanzielle Schwierigkeiten mit 21,4 Punkten (STD 30,91) zu Baseline auf. Generell zeigt eine hohe Bewertung der funktionalen Skalen wenige / keine Schwierigkeiten und eine bessere Funktion des Patienten an. Bis zur zweiten Messung an Zyklus 6 Tag 1 zeigten sich keine bedeutungsvollen Veränderungen der Skalenwerte in Kohorte A.

In Kohorte B waren in den funktionalen Skalen kognitive Funktion (MW 74,6, STD 26,86), emotionale Funktion (MW 69,7, STD 25,49), globaler Gesundheitsstatus (MW 50,4, STD 23,97), physiologische Funktionalität (MW 74,4, STD 18,23), Rollenfunktion (MW 72,8, STD 25,59) und soziale Funktion (MW 64,0, STD 26,21) leicht niedrigere Ausgangswerte als in Kohorte A zu verzeichnen. Der Score der Skala finanzielle Schwierigkeiten lag ebenso im niedrigen Bereich mit einem Mittelwert von 22,8 Punkten (STD 29,51). Zum Zyklus 3 wiesen ca. die Hälfte der Probanden (11/20) und zum Zyklus 6 wiesen weniger als die Hälfte der Probanden (6/20) Messwerte auf; eine Interpretation erscheint aufgrund der geringen Anzahl an Probanden nicht adäquat.

In Kohorte C wurden zu Zyklus 3 Tag 1 die Messwerte von 3 Probanden berichtet. Daher erscheint eine Bewertung der Veränderung der Skalen zur Funktion nicht adäquat. Die Bewertungen zu Baseline der Funktionsskalen waren ähnlich wie in der Kohorte B.

Zusammenfassend ergeben sich in der Kohorte A keine klinisch relevanten Veränderungen in den einzelnen Skalen des EORTC-QLQ-C10. Dies zeigt weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der HRQoL unter der Therapie mit Pemigatinib, welche bei einem Fortschreiten der Erkrankung unter BSC zu erwarten wäre.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202		Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus								
		Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 107)			Kohorte B Andere FGF/FGFR-Veränderungen (N = 20)			Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen (N = 18)		
Datenschnitt 22. März 2019		N	Mittelwert (STD)	Median (Min, Max)	N	Mittelwert (STD)	Median (Min, Max)	N	Mittelwert (STD)	Median (Min, Max)
<b>Skala - Appetitverlust</b>										
Baseline	Gemessen	102	21,2 (26,86)	0,0 (0, 100)	19	35,1 (28,27)	33,3 (0, 100)	18	31,5 (26,75)	33,3 (0, 67)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	92	24,6 (31,59)	0,0 (0, 100)	11	42,4 (30,15)	33,3 (0, 100)	3	44,4 (19,25)	33,3 (33, 67)
	Veränderung	88	4,2 (37,07)	0,0 (-100, 100)	11	15,2 (22,92)	33,3 (-33, 33)	3	22,2 (19,25)	33,3 (0, 33)
	Veränderung (%)	40	-19,2 (93,34)	-50,0 (-100, 200)	8	31,3 (70,39)	25,0 (-100, 100)	1	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	29,0 (28,79)	33,3 (0, 100)	6	44,4 (34,43)	33,3 (0, 100)	2	16,7 (23,57)	16,7 (0, 33)
	Veränderung	74	9,0 (33,24)	0,0 (-100, 100)	6	22,2 (40,37)	0,0 (0, 100)	1	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	31	-5,9 (87,09)	0,0 (-100, 200)	3	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	1	0,0	0,0 (0, 0)
<b>Skala - Konstipation</b>										
Baseline	Gemessen	103	18,4 (27,90)	0,0 (0, 100)	19	31,6 (30,38)	33,3 (0, 100)	18	20,4 (90,63)	0,0 (-100, 200)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	92	22,5 (30,10)	0,0 (0, 100)	11	36,4 (31,46)	33,3 (0, 100)	3	44,4 (19,25)	33,3 (33, 67)
	Veränderung	89	4,1 (33,64)	0,0 (-100, 100)	11	15,2 (27,34)	0,0 (-33, 67)	3	22,2 (19,25)	33,3 (0, 33)
	Veränderung (%)	34	-20,1 (77,83)	0,0 (-100, 200)	5	-10,0 (54,77)	0,0 (-100, 50)	1	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	23,8 (25,85)	33,3 (0, 100)	6	33,3 (21,08)	33,3 (0, 67)	2	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
	Veränderung	75	7,6 (26,04)	0,0 (-67, 100)	6	11,1 (34,43)	0,0 (-33, 67)	2	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
	Veränderung (%)	24	-18,1 (54,49)	0,0 (-100, 100)	3	-16,7 (27,87)	0,0 (-50, 0)	0		
<b>Skala – Kognitive Funktion</b>										

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Baseline	Gemessen	102	86,9 (16,69)	83,3 (17, 100)	19	74,6 (26,86)	83,3 (0, 100)	18	75,9 (24,40)	83,3 (33, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	91	85,2 (18,83)	83,3 (0, 100)	11	69,7 (17,98)	66,7 (50, 100)	2	83,3 (0,00)	83,3 (83, 83)
	Veränderung	87	-1,9 (17,69)	0,0 (-67, 33)	11	-12,1 (13,10)	-16,7 (-33, 0)	2	8,3 (35,36)	8,3 (-17, 33)
	Veränderung (%)	87	1,0 (31,44)	0,0 (-100, 200)	11	-14,8 (15,28)	-20,0 (-40, 0)	2	25,0 (58,93)	25,0 (-17, 67)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	76	81,4 (19,24)	83,3 (33, 100)	6	72,2 (17,21)	66,7 (50, 100)	2	83,3 (23,57)	83,3 (67, 100)
	Veränderung	73	-5,5 (19,05)	0,0 (-67, 50)	6	-11,1 (8,61)	-16,7 (-17, 0)	2	-8,3 (11,79)	-8,3 (-17, 0)
	Veränderung (%)	73	-1,1 (42,82)	0,0 (-67, 300)	6	-13,6 (10,87)	-18,3 (-25, 0)	2	-10,0 (14,14)	-10,0 (-20, 0)
<b>Skala - Diarrhöe</b>										
Baseline	Gemessen	103	12,0 (20,80)	0,0 (0, 100)	19	10,5 (19,41)	0,0 (0, 67)	18	13,0 (16,72)	0,0 (0, 33)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	91	16,1 (25,51)	0,0 (0 100)	11	18,2 (22,92)	0,0 (0 67)	3	11,1 (19,25)	0,0 (0, 33)
	Veränderung	88	3,0 (22,40)	0,0 (-33, 67)	11	3,0 (23,35)	0,0 (-33, 33)	3	0,0 (33,33)	0,0 (-33, 33)
	Veränderung (%)	28	-26,8 (79,91)	0,0 (-100, 200)	4	-12,5 (85,39)	-25,0 (-100, 100)	1	-100,0	-100,0 (100 - 100)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	15,2 (23,29)	0,0 (0, 100)	6	11,1 (27,22)	0,0 (0, 67)	2	33,3 (47,14)	33,3 (0, 67)
	Veränderung	75	4,0 (27,38)	0,0 (-100, 100)	6	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	2	0,0 (47,14)	0,0 (-33, 33)
	Veränderung (%)	20	-37,5 (74,12)	-75,0 (-100, 100)	1	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	2	0,0 (141,42)	0,0 (-100, 100)
<b>Skala - Dyspnoe</b>										
Baseline	Gemessen	103	21,4 (25,93)	0,0 (0, 100)	19	28,1 (25,49)	33,3 (0, 67)	18	18,5 (23,49)	0,0 (0, 67)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	91	15,4 (23,99)	0,0 (0, 100)	11	21,2 (34,23)	0,0 (0, 100)	3	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
	Veränderung	88	-5,7 (19,06)	0,0 (-67, 33)	11	-6,1 (20,10)	0,0 (-33, 33)	3	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	41	-35,4 (51,67)	0,0 (-100, 100)	7	-35,7 (62,68)	0,0 (-100, 50)	0		
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	17,3 (25,71)	0,0 (0, 100)	6	11,1 (17,21)	0,0 (0, 33)	2	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
	Veränderung	75	-4,9 (21,71)	0,0 (-67, 33)	6	-16,7 (18,26)	-16,7 (-33, 0)	2	-33,3 (0,00)	-33,3 (-33, -33)
	Veränderung (%)	35	-37,6 (66,46)	-50,0 (-100, 100)	4	-62,5 (47,87)	-75,0 (-100, 0)	2	-100,0 (0,00)	-100,0 (-100, -100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Skala - Emotionale Funktion</b>										
Baseline	Gemessen	103	78,1 (21,88)	83,3 (17, 100)	19	69,7 (25,49)	75,0 (8, 100)	18	74,2 (23,57)	76,4 (17, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	91	79,3 (22,20)	83,3 (0, 100)	11	71,2 (15,08)	66,7 (50, 92)	3	86,1 (17,35)	91,7 (67, 100)
	Veränderung	88	1,8 (17,21)	0,0 (-33, 75)	11	-5,3 (14,08)	-8,3 (-25, 17)	3	-11,1 (12,73)	-8,3 (-25, 0)
	Veränderung (%)	88	8,6 (55,29)	0,0 (-100, 450)	11	-4,4 (21,30)	-11,1 (-27, 40)	3	-11,9 (13,98)	-8,3 (-27, 0)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	79,8 (22,60)	83,3 (0, 100)	6	66,7 (13,94)	62,5 (50, 83)	2	75,0 (11,79)	75,0 (67, 83)
	Veränderung	75	-0,1 (16,58)	0,0 (-42, 42)	6	-12,5 (19,54)	-8,3 (-42, 17)	2	0,0 (11,79)	0,0 (-8, 8)
	Veränderung (%)	75	1,3 (30,42)	0,0 (-100, 100)	6	-13,9 (23,67)	-11,8 (-45, 25)	2	0,0 (15,71)	0,0 (-11, 11)
<b>Skala - Fatigue</b>										
Baseline	Gemessen	103	32,8 (24,53)	33,3 (0, 100)	19	43,3 (23,68)	44,4 (0, 89)	18	41,4 (21,49)	55,6 (0, 67)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	92	34,3 (22,20)	33,3 (0, 100)	11	51,5 (28,23)	44,4 (22, 100)	3	37,0 (27,96)	33,3 (11, 67)
	Veränderung	89	2,3 (22,39)	0,0 (-67, 67)	11	8,1 (18,65)	11,1 (-22, 33)	3	3,7 (6,42)	0,0 (0, 11)
	Veränderung (%)	74	20,1 (78,01)	0,0 (-100, 300)	11	41,7 (95,67)	20,0 (-33, 300)	3	16,7 (28,87)	0,0 (0, 50)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	37,1 (25,91)	33,3 (0, 100)	6	53,7 (19,14)	55,6 (22, 78)	2	33,3 (15,71)	33,3 (22, 44)
	Veränderung	75	6,7 (23,94)	11,1 (-78, 56)	6	9,3 (8,36)	11,1 (0, 22)	2	-5,6 (7,86)	-5,6 (-11, 0)
	Veränderung (%)	61	27,2 (79,08)	0,0 (-100, 200)	6	40,3 (47,26)	20,8 (0, 100)	2	-10,0 (14,14)	-10,0 (-20, 0)
<b>Skala - Finanzielle Schwierigkeiten</b>										
Baseline	Gemessen	103	21,4 (30,91)	0,0 (0, 100)	19	22,8 (29,51)	0,0 (0, 100)	18	25,9 (29,27)	33,3 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	90	18,1 (27,89)	0,0 (0, 100)	11	18,2 (22,92)	0,0 (0, 67)	3	22,2 (19,25)	33,3 (0, 33)
	Veränderung	87	-1,9 (23,49)	0,0 (-100, 100)	11	-3,0 (10,05)	0,0 (-33, 0)	3	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	32	-25,0 (59,12)	-16,7 (-100, 100)	6	-16,7 (40,82)	0,0 (-100, 0)	2	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	76	18,9 (25,14)	0,0 (0, 100)	6	33,3 (29,81)	33,3 (0, 67)	2	33,3 (0,00)	33,3 (33, 33)
	Veränderung	74	0,0 (26,46)	0,0 (-100, 100)	6	16,7 (18,26)	16,7 (0, 33)	2	-16,7 (23,57)	-16,7 (-33, 0)
	Veränderung (%)	27	-15,4 (50,41)	0,0 (-100, 100)	3	66,7 57,74	100,0 (0, 100)	2	-25,0 (35,36)	-25,0 (-50, 0)
<b>Skala - Globaler Gesundheitsstatus</b>										

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Baseline	Gemessen	102	67,3 (19,22)	66,7 (25, 100)	19	50,4 (23,97)	50,0 (8, 100)	18	60,2 (17,28)	54,2 (33, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	91	65,7 (19,48)	66,7 (0, 100)	11	46,2 (20,19)	33,3 (17, 83)	3	75,0 (8,33)	75,0 (67, 83)
	Veränderung	87	-2,2 (19,87)	0,0 (-50, 50)	11	-8,3 (25,82)	-8,3 (-58, 42)	3	5,6 (4,81)	8,3 (0, 8)
	Veränderung (%)	87	2,6 (41,99)	0,0 (-100, 167)	11	-0,9 (63,93)	-12,5 (-64, 167)	3	7,9 (6,85)	11,1 (0, 13)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	76	63,0 (20,15)	66,7 (0, 100)	6	51,4 (20,01)	50,0 (17, 75)	2	50,0 (23,57)	50,0 (33, 67)
	Veränderung	73	-6,4 (19,22)	-8,3 (-50, 50)	6	-12,5 (25,14)	-16,7 (-42, 25)	2	-16,7 (23,57)	-16,7 (33, 0)
	Veränderung (%)	73	-5,2 (37,64)	-10,0 (-100, 150)	6	-6,9 (56,88)	-29,2 (-50, 100)	2	-25,0 (35,36)	-25,0 (-50, 0)
<b>Skala - Insomnie</b>										
Baseline	Gemessen	102	24,2 (27,41)	33,3 (0, 100)	18	33,3 (30,25)	33,3 (0, 100)	18	33,3 (34,30)	33,3 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	92	22,1 (25,81)	33,3 (0, 100)	11	36,4 (31,46)	33,3 (0, 100)	3	11,1 (19,25)	0,0 (0, 33)
	Veränderung	88	-1,1 (23,95)	0,0 (-67, 67)	11	0,0 (33,33)	0,0 (-67, 33)	3	-11,1 (50,92)	0,0 (-67, 33)
	Veränderung (%)	45	-28,9 (51,79)	0,0 (-100, 100)	9	-1,9 (76,58)	0,0 (-100, 100)	1	-100,0	-100,0 (-100, -100)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	26,8 (30,13)	33,3 (0, 100)	6	33,3 (21,08)	33,3 (0, 67)	2	16,7 (23,57)	16,7 (0, 33)
	Veränderung	74	5,0 (31,06)	0,0 (-67, 100)	6	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	2	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	37	-9,9 (77,03)	0,0 (-100, 200)	5	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	1	0,0	0,0 (0, 0)
<b>Skala – Übelkeit / Erbrechen</b>										
Baseline	Gemessen	102	9,8 (15,62)	0,0 (0, 67)	19	16,7 (20,03)	0,0 (0, 50)	18	8,3 (15,39)	0,0 (0, 50)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	92	10,9 (19,52)	0,0 (0, 100)	11	16,7 (16,67)	16,7 (0, 50)	3	33,3 (16,67)	33,3 (17, 50)
	Veränderung	88	2,1 (20,50)	0,0 (-33, 100)	11	1,5 (25,23)	0,0 (-33, 33)	3	33,3 (16,67)	33,3 (17, 50)
	Veränderung (%)	30	-50,3 (55,04)	-83,3 (-100, 50)	5	-43,3 (66,25)	-66,7 (-100, 50)	0		
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	10,4 (15,30)	0,0 (0, 67)	6	11,1 (13,61)	8,3 (0, 33)	2	16,7 (23,57)	16,7 (0, 33)
	Veränderung	74	1,6 (16,36)	0,0 (-33, 50)	6	-11,1 (27,22)	-8,3 (-50, 17)	2	-8,3 (35,36)	-8,3 (-33, 17)
	Veränderung (%)	24	-19,4 (89,91)	-41,7 (-100, 200)	4	-75,0 (50,00)	-100,0 (-100, 0)	2	0,0 (141,42)	0,0 (100, 100)
<b>Skala – Schmerz</b>										



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Baseline	Gemessen	103	25,2 (24,01)	16,7 (0, 100)	19	39,5 (20,94)	33,3 (0, 67)	18	38,0 (31,73)	33,3 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	90	23,5 (23,82)	16,7 (0, 100)	11	40,9 (33,63)	33,3 (0, 83)	2	58,3 (58,93)	58,3 (17, 100)
	Veränderung	87	-1,5 (25,11)	0,0 (-83, 67)	11	6,1 (38,92)	16,7 (-67, 50)	2	8,3 (11,79)	8,3 (0, 17)
	Veränderung (%)	61	-0,9 (86,97)	0,0 (-100, 200)	10	38,3 103,95	100,0 (-100, 150)	2	10,0 (14,14)	10,0 (0, 20)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	76	30,3 (30,27)	33,3 (0, 100)	6	52,8 (28,71)	50,0 (17, 83)	2	50,0 (23,57)	50,0 (33, 67)
	Veränderung	74	8,6 (27,20)	0,0 (-67, 100)	6	16,7 (36,51)	8,3 (-33, 67)	2	25,0 (11,79)	25,0 (17, 33)
	Veränderung (%)	50	22,2 (111,78)	0,0 (-100, 500)	5	25,0 (75,00)	0,0 (-50, 150)	2	100,0 (0,00)	100,0 (100, 100)
<b>Skala - Physiologische Funktionalität</b>										
Baseline	Gemessen	103	80,0 (18,58)	86,7 (13, 100)	19	74,4 (18,23)	80,0 (40, 100)	18	75,2 (20,68)	80,0 (33, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	92	78,1 (19,06)	80,0 (20, 100)	11	67,3 (29,13)	80,0 (13, 100)	3	57,8 (44,39)	80,0 (7, 87)
	Veränderung	89	-2,7 (16,70)	0,0 (-53, 33)	11	-7,3 (16,98)	-6,7 (-47, 13)	3	-17,8 (20,37)	-13,3 (-40, 0)
	Veränderung (%)	89	-0,5 (27,66)	0,0 (-73, 125)	11	-12,1 (26,15)	-11,1 (-78, 15)	3	-33,0 (46,12)	-13,3 (-86, 0)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	76,6 (19,68)	80,0 (20, 100)	6	62,2 (17,21)	63,3 (40, 87)	2	83,3 (4,71)	83,3 (80, 87)
	Veränderung	75	-4,0 (16,10)	0,0 (-47, 33)	6	-12,2 (10,68)	-13,3 (-27, 0)	2	-3,3 (4,71)	-3,3 (-7, 0)
	Veränderung (%)	75	-2,4 (27,07)	0,0 (-70, 100)	6	-15,2 (12,61)	-19,0 (-31, 0)	2	-3,6 (5,05)	-3,6 (-7, 0)
<b>Skala - Rollenfunktion</b>										
Baseline	Gemessen	103	75,1 (25,76)	83,3 (0, 100)	19	72,8 (25,59)	66,7 (17, 100)	18	70,4 (28,90)	66,7 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	92	77,5 (25,37)	83,3 (0, 100)	11	68,2 (34,52)	66,7 (0, 100)	3	50,0 (44,10)	66,7 (0, 83)
	Veränderung	89	0,2 (26,89)	0,0 (-67, 67)	11	-1,5 (26,30)	0,0 (-50, 33)	3	-27,8 (9,62)	-33,3 (-33, -17)
	Veränderung (%)	88	11,2 (61,81)	0,0 (-100, 300)	11	-3,2 (54,96)	0,0 (-100, 100)	3	-50,0 (44,10)	-33,3 (-100, -17)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	76	67,3 (26,87)	66,7 (0, 100)	6	50,0 (18,26)	50,0 (33, 67)	2	58,3 (11,79)	58,3 (50, 67)
	Veränderung	74	-9,0 (25,61)	0,0 (-100, 50)	6	-22,2 (29,19)	-33,3 (-50, 33)	2	-25,0 (11,79)	-25,0 (-33, -17)
	Veränderung (%)	73	-4,5 (52,12)	0,0 (-100, 300)	6	-18,3 (59,02)	-33,3 (-60, 100)	2	-29,2 (5,89)	-29,2 (-33, -25)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Skala – Soziale Funktion										
Baseline	Gemessen	103	77,2 (26,30)	83,3 (0, 100)	19	64,0 (26,21)	66,7 (0, 100)	18	71,3 (26,08)	66,7 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	90	76,3 (26,44)	83,3 (0, 100)	11	60,6 (32,72)	66,7 (0, 100)	3	72,2 (25,46)	66,7 (50, 100)
	Veränderung	87	-2,1 (25,01)	0,0 (-100, 50)	11	-6,1 (18,67)	0,0 (-33, 33)	3	0,0 (28,87)	-16,7 (-17, 33)
	Veränderung (%)	86	5,8 (57,00)	0,0 (-100, 300)	11	-11,4 (49,20)	0,0 (-100, 100)	3	1,7 (41,93)	-20,0 (-25, 50)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	77	71,6 (28,11)	66,7 (0, 100)	6	47,2 (42,71)	50,0 (0, 100)	2	83,3 (23,57)	83,3 (67, 100)
	Veränderung	75	-8,4 (26,05)	0,0 (-100, 50)	6	-22,2 (27,22)	-16,7 (-67, 0)	2	16,7 (23,57)	83,3 (67, 100)
	Veränderung (%)	74	-6,2 (41,40)	0,0 (-100, 100)	6	-41,7 (49,16)	-25,0 (-100, 0)	2	25,0 (35,36)	25,0 (0, 50)

STD = Standardabweichung; QD = einmal täglich

Hinweise: 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; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – objektives Ansprechen wurde bestätigt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.4.1

## Ergebnisse zur Lebensqualität mittels EORTC QLQ-BIL21

Die Messwerte und die (prozentuale) Veränderung der Lebensqualität zu Baseline, ermittelt basierend auf der Erhebung des für biliäre Karzinome spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-BIL21 sind in Tabelle 4-81 dargestellt. Es ist ein Auszug der Ergebnisse von Baseline bis zur dritten Messung (Zyklus 6 Tag 1) dargestellt. Auf eine Darstellung ab Zyklus 9 bis maximal Zyklus 33 wurde verzichtet, da deutlich weniger als 80 % der Probanden in der Kohorte A einen Messwert aufwiesen. Dies ergibt sich aus der Behandlungsdauer von < 6 Monaten für 42/107 (39,2 %) Probanden der Kohorte A (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Zu Baseline wiesen die Probanden der Kohorte A mittlere Werte in den Skalen Angst (MW 42,4, STD 24,68) und Müdigkeit (MW 43,0, STD 30,49) auf. Ein hoher Wert zeigt ein höheres Level / Verschlechterung eines Symptoms. Werte im niedrigen Bereich zeigten sich in den Skalen Drainagen (MW 3,3, STD 11,38), Essen (MW 17,7, STD 17,33), Gelbsucht (MW 6,4, STD 12,16), Schmerz (MW 24,9, STD 19,54), Nebenwirkung der Behandlung (MW 28,3, STD 31,42) und Gewichtsverlust (MW 19,1, STD 30,10). In der Skala Angst zeigte sich über den Zyklus 3 und Zyklus 6 ein Trend einer Verbesserung zu Baseline mit - 4,3 Punkten (STD 16,85) bzw. weiteren - 1,3 Punkten (STD 16,26). Eine leichte Verbesserung im Vergleich zu Baseline ergab sich ebenso in der Skala Schmerz mit - 4,0 (STD 17,49) zu Zyklus 3 und - 3,5 (STD 16,06) zu Zyklus 6. Ebenso zeigte sich in der Skala Gewichtsverlust eine prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline um - 4 Punkte (STD 25,64) zu Zyklus 3 und - 3,3 Punkte (STD 32,30) zu Zyklus 6. Damit ergibt sich hier eine leichte Verbesserung des Symptoms Gewichtsverlust. Auf der Skala Essen ergab sich eine leichte Verschlechterung der Symptome um im Mittel 13,4 (STD 26,44) zu Zyklus 3 und 16,8 (19,42) zu Zyklus 6. Da der Baseline-Wert bei einem niedrigen Wert von 17,7 (STD 17,33) lag, zeigten die Probanden zu Zyklus 6 weiterhin eine geringe Symptomlast von im Mittel 31,1 Punkten (STD 19,42). In den weiteren Skalen zeigten sich keine konsistenten Veränderungen.

Eine Auswertung der Daten des EORTC QLQ-BIL21 nach bestem Ansprechen in der Kohorte A (CR/PR, SD und PD) zeigte in den Skalen Schmerz und Angst Unterschiede nach Ansprech-Status (siehe Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31).

Die in der Gesamtpopulation registrierte Verbesserung in der Skala Schmerz zu Zyklus 3 und 6 ist vor allem auf die Probanden mit CR/PR, welche die größte Veränderung von Baseline zu Zyklus 3 und 6 zeigen, und Probanden mit SD zurückzuführen, die ebenso eine Verbesserung in der mittleren Punktzahl zeigen. Probanden mit PD zeigen eine Verschlechterung von Baseline zu Zyklus 6 und 9 (siehe Abbildung 4-30).

In der Gesamtpopulation der Kohorte A wurde ebenso eine leichte Verbesserung der Messwerte in der Skala Angst zu Zyklus 3 und 6 registriert. Die Auswertung nach Ansprechen zeigt, dass Probanden mit PR/CR eine konstante leichte Verbesserung der Messwerte aufweisen und bei Probanden mit SD sich hinsichtlich des Items Angst eine größere Verbesserung zeigen. Studienteilnehmer mit einer PD weisen ab Zyklus 6 deutlich verminderte Skalenwerte im Vergleich zu Baseline auf (siehe Abbildung 4-31).

Die Auswertung des EORTC-BIL21 nach Ansprechen in der Kohorte A hinsichtlich der Skala Essen zeigt, dass die Werte sich von Baseline zu Zyklus 3 unabhängig vom Ansprechen leicht verschlechtern, danach aber konstant für Probanden mit CR/PR und SD bleiben (siehe Abbildung 4-32). Im Vergleich dazu verschlechtern sich die Werte in der Symptomskala Essen der Probanden mit PD zu Zyklus 6 stärker.

Die Auswertung der EORTC QLQ-BIL21 der Kohorte A nach Ansprechen der weiteren Skalen zeigte keine substanziellen Unterschiede und ist in Modul 5 hinterlegt.

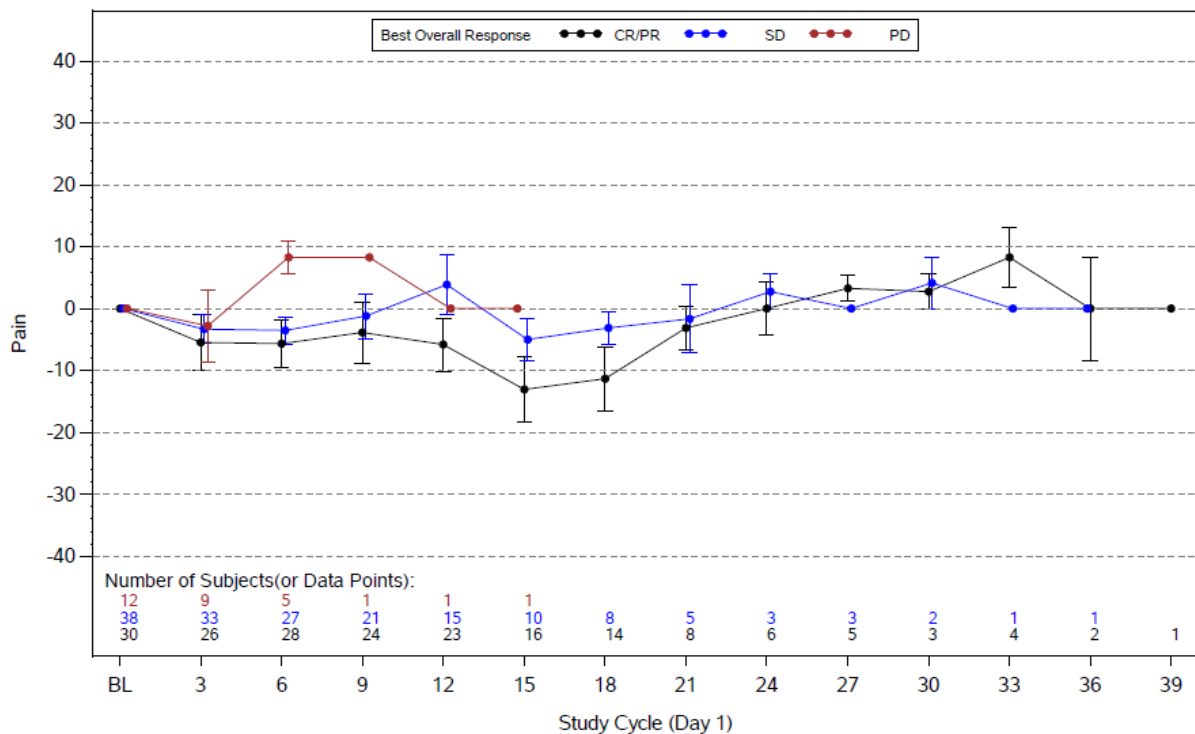


Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung zu Baseline über die Zeit im EORTC QLQ-BIL21 in der Kohorte A nach Ansprechen (Best Overall Response) – Skala Schmerz (Efficacy-Evaluatable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019

BL = Baseline; CR = Vollständiges Ansprechen; PD = Progressive Erkrankung; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach FGF/FGFR Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = FGFR2-Translokation

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 BQoL Abbildung 2.2.25.2

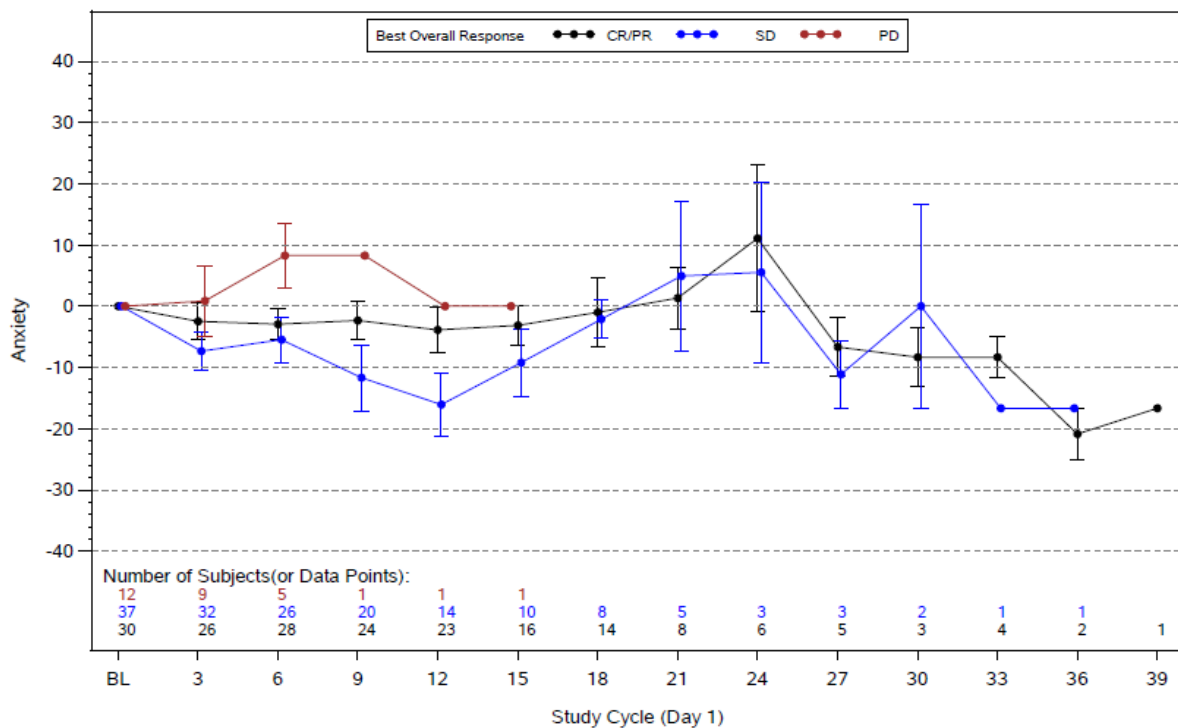


Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung von Baseline im EORTC QLQ-BIL21 über die Zeit in der Kohorte A nach Ansprechen (Best Overall Response) – Skala Angst (Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019

BL = Baseline; CR = Vollständiges Ansprechen; PD = Progressive Erkrankung; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach FGF/FGFR Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = FGFR2-Translokation

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 BQoL Abbildung 2.2.26.2

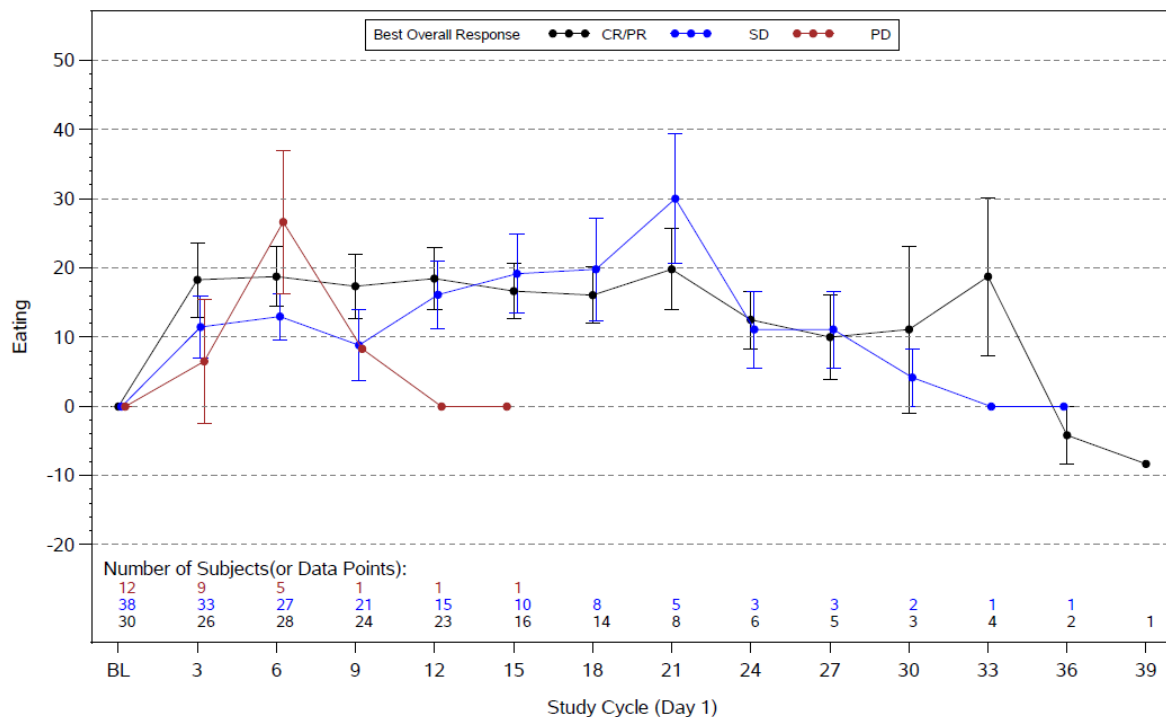


Abbildung 4-32: Mittlere Veränderung von Baseline im EORTC QLQ-BIL21 über die Zeit in der Kohorte A nach Ansprechen (Best Overall Response) – Skala Essen (Efficacy-Evaluable-Population) – Datenschnitt vom 22. März 2019

BL = Baseline; CR = Vollständiges Ansprechen; PD = Progressive Erkrankung; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung.

Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach FGF/FGFR Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = FGFR2-Translokation

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 BQoL Abbildung 2.2.22.2

In der Kohorte B waren zu Baseline ähnliche Skalenwerte wie in Kohorte A zu verzeichnen. Eine mittlere Punktzahl ergaben die Skalen Angst (MW 47,2, STD 22,57) und Müdigkeit (MW 43,0, STD 30,49) Zusätzlich fiel die Bewertung der Skala Nebenwirkungen der Behandlung mit einem Mittelwert von 42,4 Punkten (STD 33,63) etwas höher aus als in Kohorte A. Niedrige Werte wurden in der Skala Drainagen (MW 0,0, STD 0,0), Essen (MW 21,5, STD 17,93), Gelbsucht (MW 9,3, STD 10,42), Schmerz (MW 30,6, STD 14,79) und Gewichtsverlust berichtet. Zum Zyklus 3 wiesen ca. die Hälfte der Probanden (6/12) und zum Zyklus 6 wiesen weniger als die Hälfte der Probanden (3 bzw. 4 von 12) Messwerte auf. Eine Interpretation der Veränderung der Messwerte erscheint aufgrund der geringen Anzahl an Probanden nicht adäquat.

Die Bewertung des EORTC-QLQ-BIL21 fiel in Kohorte C zu Baseline vergleichbar zu Kohorte A aus. Es wurden mittlere Skalenwerte in den Skalen Angst (MW 47,2, STD 28,30) und Müdigkeit (MW 50,6, STD 31,25) berichtet. Niedrige Bewertungen zeigten die Skalen Drainagen (MW 5,6, STD 17,15), Essen (MW 20,8, STD 17,91), Gelbsucht (MW 8,0, STD

11,31), Schmerz (MW 30,6, STD 24,92), Nebenwirkungen der Behandlung (MW 25,9, STD 31,43) und Gewichtsverlust (MW 22,2, STD 28,01). Zum Zyklus 3 wiesen weniger als ein Viertel der Probanden (2 bzw.3 von 12) Messwerte in den einzelnen Skalen auf; zum Zyklus 6 wurden keine Messwerte aufgenommen, da die Probanden die Studie abgebrochen hatten. Eine Interpretation der Veränderung der Messwerte erscheint aufgrund der geringen Anzahl an verbliebenen Probanden nicht adäquat.

Zusammenfassend sind in der Kohorte A relevante Veränderungen in den einzelnen Skalen des EORTC-QLQ-BIL21 zu beobachten. Die Scores in den Skalen Angst, Schmerz und Gewichtsverlust verbesserten sich bis zu Zyklus 6 mit Pemigatinib. Für diesen Fragebogen existiert keine MID, die klinische Relevanz der Veränderungen ist damit nicht eindeutig beurteilbar. Dennoch verbessern sich die Skalenwerte in der Kohorte A, was auf einen Trend der Verbesserung der HRQoL hinweist. Die Auswertung nach Ansprechen zeigt auch, dass die Skalenwerte vom Ansprechen abhängen und Probanden mit CR/PR und SD eine Verbesserung in den Skalen Angst und Schmerz erfahren, während Probanden mit PD eine Verschlechterung verzeichnen. Außerdem zeigten sich in den weiteren Skalen keine relevanten negativen Veränderungen. Dies ist bei Fortschreiten der Erkrankung zu erwarten und stellt damit per se einen positiven Effekt dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30-BIL21 aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202		Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus								
		Kohorte A FGFR2-Rearrangements (N = 107)			Kohorte B Andere FGF/FGFR-Veränderungen (N = 20)			Kohorte C Negativ für FGF/FGFR Veränderungen (N = 18)		
Datenschnitt 22. März 2019		N	Mittelwert (STD)	Median (Min, Max)	N	Mittelwert (STD)	Median (Min,Max)	N	Mittelwert (STD)	Median (Min,Max)
<b>Skala - Angst</b>										
Baseline	Gemessen	82	42,4 (24,68)	41,7 (0, 100)	12	47,2 (22,57)	50,0 (17, 83)	18	47,2 (28,30)	45,8 (8, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	70	38,9 (26, 07)	33,3 (0, 100)	6	55,6 (16,39)	54,2 (33, 83)	3	38,9 (31,55)	25,0 (17, 75)
	Veränderung	67	-4,3 (16,85)	0,0 (-50, 42)	6	6,9 (20,69)	4,2 (-17, 42)	3	22,2 (33,68)	16,7 (-8, 58)
	Veränderung (%)	64	-7,0 (47,26)	0,0 (-100, 125)	6	43,1 (103,04)	10,0 (-22, 250)	3	172,2 (193,17)	200,0 (-33, 350)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	61	37,3 (24,23)	33,3 (0, 100)	4	56,3 (32,19)	70,8 (8, 75)	1	50,0	50,0 (50, 50)
	Veränderung	59	-3,1 (16,26)	0,0 (-50, 25)	4	8,3 (20,41)	4,2 (-8, 33)	1	0,0	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	56	-1,5 (53,94)	0,0 (-100, 200)	4	11,9 (55,61)	8,7 (-50, 80)	1	0,0	0,0 (0, 0)
<b>Skala - Drainagen</b>										
Baseline	Gemessen	80	3,3 (11,38)	0,0 (0, 67)	11	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	18	5,6 (17,15)	0,0 (0, 67)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	63	1,6 (9,33)	0,0 (0, 67)	6	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	2	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
	Veränderung	62	-1,6 (11,17)	0,0 (-67, 33)	5	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	2	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	5	-40,0 (89,44)	-100,0 (-100, 100)	0			0		
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	58	2,9 (15,65)	0,0 (0, 100)	4	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	1	0,0	0,0 (0, 0)
	Veränderung	56	-1,2 (19,03)	0,0 (-67, 100)	3	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	1	0,0	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	6	-66,7 (81,65)	-100,0 (-100, 100)	0			0		



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Skala – Essen</b>										
Baseline	Gemessen	83	17,7 (17,33)	16,7 (0, 67)	12	21,5 (17,93)	25,0 (0, 67)	18	20,8 (17,91)	20,8 (0, 58)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	70	28,5 (22,94)	25,0 (0, 100)	6	45,8 (18,82)	50,0 (17, 67)	3	50,0 (14,43)	41,7 (42, 67)
	Veränderung	68	13,4 (26,44)	8,3 (-42, 83)	6	30,6 (13,61)	29,2 (17, 50)	3	44,4 (4,81)	41,7 (42, 50)
	Veränderung (%)	44	67,0 (184,10)	0,0 (-100, 800)	5	253,3 (211,61)	166,7 (67, 600)	1	300,0	300,0 (300, 300)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	61	31,1 (19,42)	33,3 (0, 75)	4	50,0 (20,41)	50,0 (25, 75)	1	25,0	25,0 (25, 25)
	Veränderung	60	16,8 (20,50)	16,7 (-33, 67)	4	35,4 (20,83)	25,0 (25, 67)	1	0,0	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	38	102,8 (194,58)	50,0 (-100, 800)	3	333,3 (404,15)	100,0 (100, 800)	1	0,0	0,0 (0, 0)
<b>Skala - Gelbsucht</b>										
Baseline	Gemessen	83	6,4 (12,16)	0,0 (0, 67)	12	9,3 (10,42)	5,6 (0, 22)	18	8,0 (11,31)	0,0 (0, 33)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	70	7,1 (10,19)	0,0 (0, 33)	6	9,3 (12,99)	5,6 (0, 33)	3	3,7 (6,42)	0,0 (0, 11)
	Veränderung	68	2,5 (10,49)	0,0 (-33, 33)	6	1,9 (4,54)	0,0 (0, 11)	3	-3,7 (16,97)	0,0 (-22, 11)
	Veränderung (%)	20	4,2 (104,28)	0,0 (-100, 200)	3	16,7 (28,87)	0,0 (0, 50)	1	-100,0	-100,0 (-100, -100)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	61	6,0 (8,74)	0,0 (0, 33)	4	11,1 (15,71)	5,6 (0, 33)	1	22,2	22,2 (22, 22)
	Veränderung	60	0,2 (10,73)	0,0 (-33, 33)	4	2,8 (13,98)	0,0 (-11, 22)	1	22,2	22,2 (22, 22)
	Veränderung (%)	21	-29,0 (81,89)	-50,0 (-100, 200)	2	75,0 (176,78)	75,0 (-50, 200)	0		
<b>Skala - Schmerz</b>										
Baseline	Gemessen	83	24,9 (19,54)	25,0 (0, 83)	12	30,6 (14,79)	33,3 (0, 58)	18	30,6 (24,92)	25,0 (0, 75)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	70	20,2 (18,42)	16,7 (0, 100)	6	25,0 (23,57)	25,0 (0, 58)	3	16,7 (22,05)	8,3 (0, 42)
	Veränderung	68	-4,0 (17,49)	0,0 (-75, 42)	6	0,0 (14,91)	0,0 (-17, 17)	3	8,3 (8,33)	8,3 (0, 17)
	Veränderung (%)	55	-13,5 (62,82)	-25,0 (-100, 200)	5	-8,7 (67,40)	0,0 (-100, 67)	1	66,7	66,7 (67, 67)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	61	18,5 (16,47)	16,7 (0, 92)	4	31,3 (23,94)	20,8 (17, 67)	1	50,0	50,0 (50, 50)
	Veränderung	60	-3,5 (16,06)	0,0 (-75, 33)	4	12,5 (22,05)	8,3 (-8, 42)	1	0,0	0,0 (0, 0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Veränderung (%)	48	-11,9 (71,36)	-31,0 (-100, 300)	3	47,2 (104,19)	0,0 (-25, 167)	1	0,0	0,0 (0, 0)
<b>Skala – Nebenwirkungen der Behandlung</b>										
Baseline	Gemessen	80	28,3 (31,42)	33,3 (0, 100)	11	42,4 (33,63)	33,3 (0, 100)	18	25,9 (31,43)	16,7 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	69	29,5 (22,53)	33,3 (0, 100)	6	33,3 (0,00)	33,3 (33, 33)	2	33,3 (0,00)	33,3 (33, 33)
	Veränderung	64	4,7 (33,53)	0,0 (-100, 67)	5	6,7 (27,89)	0,0 (-33, 33)	2	16,7 (23,57)	16,7 (0, 33)
	Veränderung (%)	34	-8,3 (58,78)	0,0 (-100, 200)	3	-16,7(28,87)	0,0 (-50, 0)	1	0,0	0,0 (0, 0)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	61	38,3 (28,44)	33,3 (0, 100)	4	58,3 (31,91)	50,0 (33, 100)	1	33,3	33,3 (33, 33)
	Veränderung	57	15,8 (36,25)	0,0 (-67, 100)	3	33,3 (0,00)	33,3 (33, 33)	1	0,0	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	28	6,5 (80,17)	0,0 (-100, 200)	2	75,0 (35,36)	75,0 (50, 100)	1	0,0	0,0 (0, 0)
<b>Skala - Müdigkeit</b>										
Baseline	Gemessen	83	43,0 (30,49)	33,3 (0, 100)	12	45,4 (22,45)	38,9 (11, 78)	18	50,6 (31,25)	55,6 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	70	38,9 (27,33)	33,3 (0, 100)	6	44,4 (28,11)	33,3 (22, 100)	3	44,4 (19,25)	33,3 (33, 67)
	Veränderung	68	-2,5 (30,28)	0,0 (-78, 78)	6	0,0 (24,34)	5,6 (-33, 33)	3	0,0 (40,06)	11,1 (-44, 33)
	Veränderung (%)	57	1,3 (67,82)	0,0 (-100, 200)	6	19,4 (57,17)	25,0 (-50, 100)	2	-18,6 (54,55)	-18,6 (-57, 20)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	61	41,5 (27,06)	33,3 (0, 100)	4	77,8 (15,71)	72,2 (67, 100)	1	33,3	33,3 (33, 33)
	Veränderung	60	-0,4 (27,90)	0,0 (-89, 44)	4	19,4 (16,67)	22,2 (0, 33)	1	-22,2	-22,2 (-22, -22)
	Veränderung (%)	49	8,9 (85,32)	-11,1 (-100, 400)	4	41,7 (44,10)	33,3 (0, 100)	1	-40,0	-40,0 (-40, -40)
<b>Skala - Gewichtsverlust</b>										
Baseline	Gemessen	82	19,1 (30,10)	0,0 (0, 100)	12	19,4 (26,43)	0,0 (0, 67)	18	22,2 (28,01)	16,7 (0, 100)
Zyklus 3 Tag 1	Gemessen	70	14,3 (26,36)	0,0 (0, 100)	6	11,1 (17,21)	0,0 (0, 33)	3	33,3 (57,74)	0,0 (0, 100)
	Veränderung	67	-4,0 (25,64)	0,0 (-100, 67)	6	5,6 (13,61)	0,0 (0, 33)	3	22,2 (38,49)	0,0 (0, 67)
	Veränderung (%)	22	-50,8 (48,92)	-58,3 (-100, 0)	1	0,0	0,0 (0, 0)	1	200,0	200,0 (200, 200)
Zyklus 6 Tag 1	Gemessen	61	13,7 (23,86)	0,0 (0, 100)	4	16,7 (33,3)	0,0 (0, 67)	1	33,3	33,3 (33, 33)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Veränderung	60	-3,3 (32,30)	0,0 (-100, 67)	4	16,7 (33,3)	0,0 (0, 67)	1	0,0	0,0 (0, 0)
	Veränderung (%)	21	-46,8 (79,86)	-100,0 (-100, 200)	0			1	0,0	0,0 (0, 0)

STD = Standardabweichung; QD = einmal täglich

Hinweise: 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; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – objektives Ansprechen wurde bestätigt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.4.2

#### 4.3.2.3.3.8 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIGHT-202	<p>Die Safety Daten wurden durch das Überwachen der Frequenz, Dauer und Schweregrad der auftretenden UEs bewertet, sowie durch die Durchführung körperlicher Untersuchungen, die Messung von Vitalparametern und klinischen Laborblut- und Urinproben, die Durchführung von 12-Kanal-EKGs (in dreifacher Ausfertigung) sowie durch umfassende Augenuntersuchungen (Sehschärfentest, Spaltlampenuntersuchung und Fundoskopie mit digitaler Bildgebung). Wurden bei ophthalmologischen Untersuchungen klinisch relevante Netzhautbefunde beobachtet oder wenn Teilnehmer über Visus-AEs oder Visus-Veränderungen mit Verdacht auf retinalen Ursprungs berichten, wurden zusätzliche ophthalmologische Untersuchungen (z.B. optische Kohärenztomographie) durchgeführt. Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, dass alle nachfolgenden Untersuchungen von demselben Augenarzt durchgeführt werden.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Ein Review der UEs wurde zu Baseline und zu jeder Studiervisite bis zum Ende der Studie vorgenommen. Die UEs wurde 30 (+ 5) Tage nach Studienende nachbeobachtet.</p> <p><u>Definition der UEs</u></p> <p>Zu einem TEAE wurden jegliche UEs gezählt, die entweder zum ersten Mal gemeldet wurden oder solche, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses bewirkten. Die Analyse der UEs beschränkt sich auf TEAEs, wobei die Daten Auflistungen alle UEs beinhalten, unabhängig dem Zeitpunkt des Auftretens zu der Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA (Preferred Term und Systemorganklasse) kodiert und tabellarisch aufgelistet. Der Schweregrad der UEs wird anhand des NCI CTCAE v4.03 beschrieben und eingestuft. Berichterstattungsrichtlinien und Einzelheiten zur Einstufung von CTCAE v4.03 sind auf der Website des Cancer Therapy Evaluation Program verfügbar.</p> <p>Für jeden UE Begriff wurde eine Einstufungsskala bezüglich des Schweregrades herangezogen. Falls die Toxizität nicht in den Kriterien von CTCAE v4.03 inkludiert war, wurde sie auf einer Skala von 1 bis 4 wie folgt eingestuft: 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer und 4 = lebensbedrohlich. Alle Toxizitäten wurden auf der Grundlage des schlimmsten, erreichten Niveaus eingestuft und nicht auf der Grundlage dessen, welches Niveau sie möglicherweise ohne Behandlung der Toxizitäten erreicht hätten. Wenn sich die Intensität eines UE im Laufe der Zeit während eines Berichtszeitraums änderte (z.B. zwischen Besuchen), wurde jede Änderung der Intensität bis zum Abklingen des Ereignisses als UE gemeldet.</p> <p>Die Untergruppe der UEs, die nach Ansicht des Prüfarztes als im Zusammenhang zur Studienmedikation stehend erachtet wurden, wurden als <i>treatment-related</i> UEs (behandlungsbezogenes UE) angesehen. Gab der Prüfer keine Beziehung zwischen dem UE und dem Studienmedikament an, wurde das UE als behandlungsbezogen eingestuft. Die Inzidenz der UEs und der behandlungsbezogenen UEs wurde tabellarisch dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls tabellarisch aufgelistet.</p> <p><u>Klinisch relevante UE</u></p> <p>Spezifische Kategorien klinisch auffälliger UEs werden in die Betrachtung einbezogen, und die Anzahl der Probanden mit mindestens einem Ereignis innerhalb jeder Gruppe wird angegeben. Solche Gruppen bestehen aus UEs, für die ein spezifisches klinisches Interesse im Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht, oder aus UEs, die in ihrer Art ähnlich (wenn auch nicht identisch) sind. Die Gruppen werden gemäß Tabelle 4-83 definiert. Alle</p>

klinisch bedeutsamen AEs werden durch Überprüfung des PTs gemäß dem aktuellen MedDRA v21.1 definiert.

Tabelle 4-83: Klinisch relevante UEs

Seröse Netzhautablösung	Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie
Nageltoxizität	Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbeterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelerkrankungen, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelriss, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomade, Onychomykose, Paronychie, Pilzparonychie
Hyperphosphatämie	Hyperphosphatämie, erhöhter Blut-Phosphatspiegel
Hypophosphatämie	Hypophosphatämie erniedrigter Blut-Phosphatspiegel

#### Weiteres

Jeder fehlende Beginn eines UEs, jede fehlende Kausalität oder jeder fehlende Schweregrad mussten angefragt werden. Ungeklärte fehlende Werte wurden folgendermaßen behandelt:

- Ein UE mit ungeklärter fehlender Kausalität wurde als behandlungsbezogen betrachtet.
- Ein UE mit ungeklärtem fehlendem Schweregrad wurde als unbekannter Schweregrad kategorisiert.

Für Analyse Zwecke wurden alle UEs als TEAEs betrachtet, außer sie konnten eindeutig als nicht behandlungsbedingt definiert werden.

#### Statistische Analysen:

Für die Analysen der Verträglichkeit und Sicherheit wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Die Sicherheitsdaten wurden basierend auf der Safety Population deskriptiv zusammengefasst.

#### Time-to-First-Event-Analysen

Für klinisch auffällige, in Tabelle 4-83 identifizierte UEs werden Time-to-First-Event-Analysen durchgeführt.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ist definiert als die Zeit vom Beginn des Studienmedikaments bis zum Datum des ersten Auftretens eines UE, d.h. die Zeit in Tagen wird berechnet als (Datum des ersten Auftretens des UE) - (Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments) + 1. Ein Proband wird für die Zeit bis zum Auftreten zensiert, wenn:

- Der Proband stirbt ohne ein Ereignis.
- Der Proband erhält eine neue Krebstherapie ohne Ereignis oder bevor das Ereignis eingetreten ist.
- Der Proband bricht die Studienbehandlung ereignislos ab (bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung).

- Der Proband befindet sich am Ende der Studie noch immer in Behandlung, ohne dass ein Ereignis eingetreten ist.
- Wenn kein Ereignis eingetreten ist, wird als Zensierungsdatum das früheste der folgenden Daten verwendet: Datum der letzten Dosis + 30 Tage, Cut off der Analyse, Beginn einer neuen Krebstherapie und Tod.
- Die Analysen werden Folgendes umfassen:
  - Zeitpunkt des Beginns der ersten neuen TEAE (beliebiger Grad)
  - Zeit bis zum Beginn des ersten neuen TEAE der Stufe 3 oder höher
- Probanden, die Pemigatinib einnehmen, können Hyperphosphatämie (HP) entwickeln, was eine bekannte Wirkung von selektiven FGFR-Hemmern ist. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden mit mindestens einem HP-Ereignis werden tabellarisch aufgelistet.

#### Zusätzliche Analysen

Um weitere Daten zur Sicherheit zu präsentieren wurden post-hoc Time-to-First-Event Analysen durchgeführt für

- Zeitpunkt bis zum ersten UE
- Zeitpunkt bis zum ersten UE des Grads 3 oder höher
- Zeitpunkt bis zum ersten SAEs
- Zeitpunkt bis zum UE, welches zum Abbruch führte

Für die Analysen wurden die zuvor beschriebene Definition gemäß SAP zur Identifikation des ersten Auftretens eines UE angewendet. Die Analysen wurden für alle prädefinierten Subgruppen durchgeführt und im Dossier im Unterpunkt Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.2.3.4.4) dargestellt.

Für die Analysen der Verträglichkeit und Sicherheit werden folgenden UEs/Endpunkte basierend auf der Safety-Population dargestellt:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate aller UEs</li> <li>• UEs getrennt nach Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 10 % oder 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind</li> <li>• Behandlungsbezogene UEs getrennt nach Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 10 % oder 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind</li> <li>• Inzidenz von UEs getrennt nach Schweregrad (Grad 1, 2, 3, <math>\geq 3</math>, 4, 5)</li> <li>• Inzidenz von Grad <math>\geq 3</math> UEs</li> <li>• Grad <math>\geq 3</math> UEs getrennt nach SOK und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind</li> <li>• Inzidenz von SUEs</li> <li>• SUEs getrennt nach SOK und PT, die bei mindestens 5 % aufgetreten sind</li> <li>• Inzidenz von UEs, die zum Studienabbruch führen</li> <li>• Inzidenz von UEs von klinischer Bedeutung (vom Sponsor prädefiniert)</li> <li>• Inzidenz von AESI getrennt nach Schweregrad (Grad 1, 2, 3, <math>\geq 3</math>, 4, 5) sowie SUEs</li> </ul> <p>Addendum 2 zum CSR</p> <p>Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, präsentiert. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie der 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“) hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits-Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt zum 07. April 2020 im Anhang dargestellt.</p>
---

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGHT-202	Entfällt <sup>1</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Entfällt <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie; eine zusammenfassende Bewertung erscheint nicht adäquat, da offene Studien generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse waren die Endpunkterheber entsprechend dem offenen Design nicht verblindet. Es wurden alle während der Studie auftretenden UEs erfasst und nach MedDRA System kodiert. Die Auswertung basierte auf der Safety-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten. Dieses Vorgehen wird für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit als adäquat bewertet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie FIGHT-202 wurde multizentrisch durchgeführt und es waren Zentren aus Europa, darunter auch Prüfzentren in Deutschland, Frankreich, Belgien und Italien eingeschlossen. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Überblick Gesamtrate der TEAEs**

In der Studie FIGHT-202 traten bis zum initialen Datenschnitt am 22. März 2019 in der gesamten Studienpopulation (Safety-Population) bei jedem Probanden (n = 146) mindestens



1 TEAE auf (siehe Tabelle 4-85). Die mediane Zeit bis zum ersten UE betrug nach Kaplan-Meier-Analyse (siehe Abbildung 4-33) 0,1 Monate (95 % KI 0,1, 0,2). Es wurde bei 134 Probanden (91,8 %) ein vom Prüfarzt als behandlungsbezogen bewertetes TEAE registriert. Schwerwiegende UEs (SUE) wurden bei 65 Probanden (44,5 %) gemeldet, davon waren bei 4,1 % (6 Probanden) SUEs mit fatalem Ausgang. Keine der fatalen SUEs wurden von den Prüfarzten als behandlungsbezogen eingestuft. Die Kaplan-Meier Analyse bis zum ersten SUE ist in Abbildung 4-34 dargestellt. Die mediane Zeit bis zum ersten SUE betrug 9,5 Monate (95 % KI 8,0, 18,9). Die SUEs von 6 Probanden (4,1 %) wurden als behandlungsbezogen eingestuft. Die Betrachtung der TEAEs nach Schweregraden (CTCAE-Grad 1-4) zeigt, dass die meisten TEAEs vom Grad 3 (54,8 %) oder Grad 2 (30,8 %) waren. Der Anteil an TEAEs mit Schweregrad  $\geq$  Grad 3 betrug in der gesamten Population 63,7 %. TEAEs von CTAE-Grad  $\geq$  3 traten häufiger in Kohorte B (75,0 %) und Kohorte C (72,2 %) im Vergleich zu Kohorte A (59,8 %) auf. Die Kaplan-Meier Analyse bis zum ersten UE von CTCAE-Grad  $\geq$  3 ist in Abbildung 4-35 dargestellt. Die mediane Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad  $\geq$  3 war in Kohorte B und C geringer mit 2,1 Monaten (95 % KI 0,7, 6,2) und 0,6 Monaten (95 % KI 0,4, 1,4) als in Kohorte A mit einer medianen Zeit von 5,5 Monaten (95 % KI 4,1, 9,2). Somit erfuhren Probanden der Kohorten B und C mit einem höheren Anteil CTCAE-Grad  $\geq$  3 UEs, die auch früher auftraten als bei Probanden in der Kohorte A.

Insgesamt brachen 13 Probanden (8,9 %) die Studie TEAE-bedingt ab, davon 5 in Kohorte A (4,7 %), 5 in Kohorte C (27,8 %) sowie 3 (15 %) in Kohorte B. Die mediane Zeit bis zum ersten UE, welches zum Abbruch führte konnte aufgrund von zu wenigen Ereignissen für die gesamte Studienpopulation und die Kohorten A und B nicht bestimmt werden (siehe Abbildung 4-36). In der Kohorte C betrug die mediane Zeit bis zum ersten TEAE, welches zum Abbruch führte 4,5 Monate (95 % KI 4,5, NE). 62 Probanden (42,5 %) unterbrachen die Studienmediation TEAE-bedingt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 107)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 18)	Undeterminiert (N = 1)	Total (N = 146)
<b>Datenschnitt: 22. März 2019</b>					
<b>Probanden mit ..., n (%)</b>					
TEAE	107 (100,0)	20 (100,0)	18 (100,0)	1 (100,0)	146 (100,0)
TEAE, behandlungs- bezogene	101 (94,4)	17 (85,0)	15 (83,3)	1 (100,0)	134 (91,8)
TEAE, schwerwiegende (SUE)	43 (40,2)	10 (50,0)	12 (66,7)	0 (0,0)	65 (44,5)
TEAE, schwerwiegende	4 (3,7)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

(SUE), behandlungs- bezogene					
TEAE, nach CTCAE, alle Grade	107 (100,0)	20 (100,0)	18 (100,0)	1 (100,0)	146 (100,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	7 (6,5)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,5)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	36 (33,6)	4 (20,0)	5 (27,8)	0 (0,0)	45 (30,8)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	57 (53,3)	11 (55,0)	11 (61,1)	1 (100,0)	80 (54,8)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	7 (6,5)	4 (20,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	13 (8,9)
TEAE, CTCAE-Grad $\geq 3$	64 (59,8)	15 (75,0)	13 (72,2)	1 (100,0)	93 (63,7)
TEAE, CTCAE-Grad $\geq 3$ behandlungsbezogen	34 (31,8)	6 (30,0)	1 (5,6)	1 (100,0)	42 (28,8)
TEAE, fatal	3 (2,8)	2 (10,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	6 (4,1)
TEAE welches zum Abbruch führte	5 (4,7)	3 (15,0)	5 (27,8)	0 (0,0)	13 (8,9)
TEAE welches zur Unterbrechung führte	47 (43,9)	10 (50,0)	5 (27,8)	0 (0,0)	62 (42,5)
AECI, nach CTCAE alle Grade	89 (83,2)	15 (75,0)	13 (72,2)	1 (100,0)	118 (80,8)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	39 (36,4)	8 (40,0)	10 (55,6)	1 (100,0)	58 (39,7)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	33 (30,8)	4 (20,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	38 (26,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	17 (15,9)	3 (15,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	22 (15,1)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>AECI = Adverse Events of Clinical Interest [UE von klinischem Interesse]; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; QD = einmal täglich, SUE = Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen</p> <p>Hinweis 2: Behandlungsbezogene TEAEs waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt als im Zusammenhang stehend beurteilt wurden oder mit einer fehlenden Kausalität</p> <p>Hinweis 3: Die Probanden wurden einmal unter dem höchsten Grad gezählt; TEAEs mit fehlendem Schweregrad sind nur unter "Jeder Grad" aufgeführt; Schweregrad vs. CTCAE-Grad: Mild = Grad 1, Moderat = Grad 2, Schwer = Grad 3, Lebensbedrohlich = Grad 4.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 3.2.1 und Tabelle 3.2.4; Zusätzliche Analysen Tabelle 99.2.1</p>					

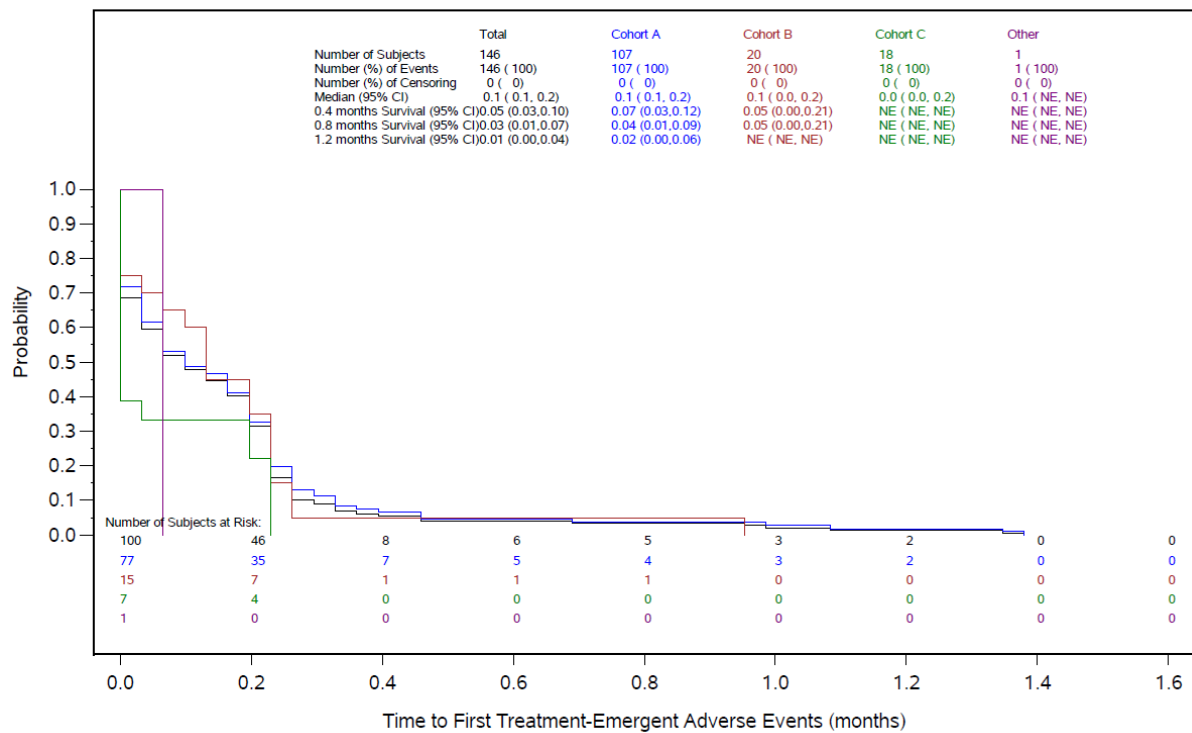


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3

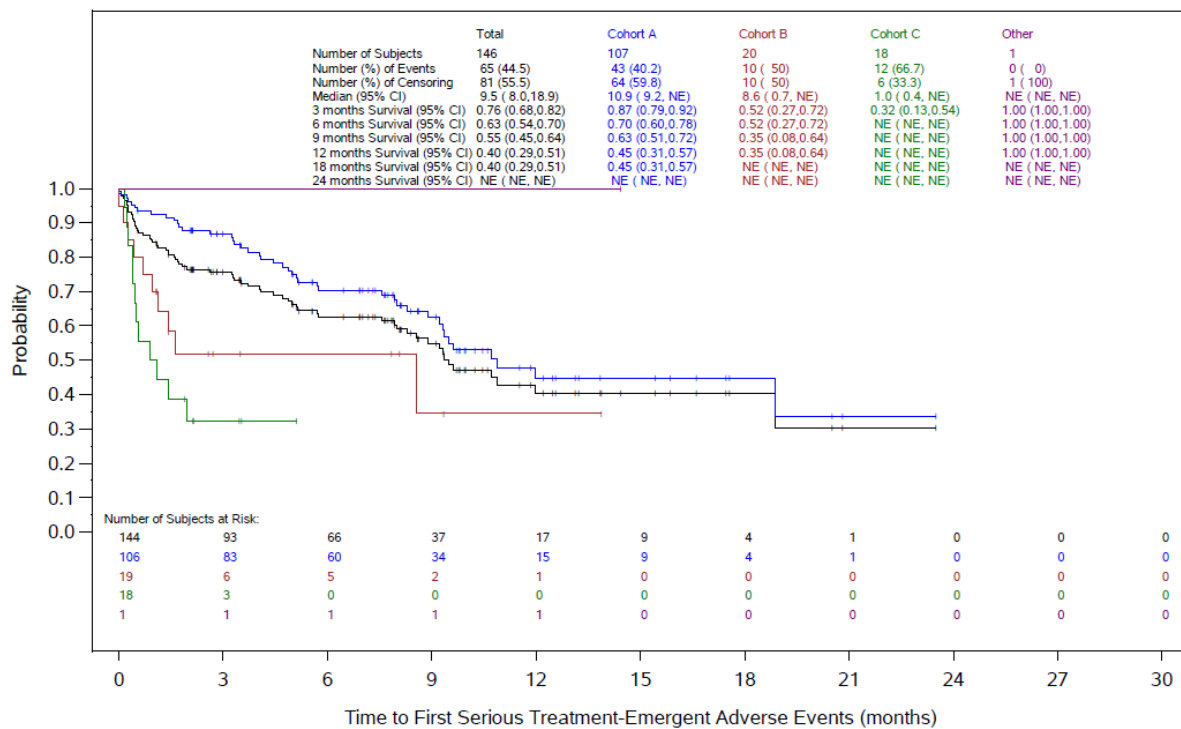


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 4

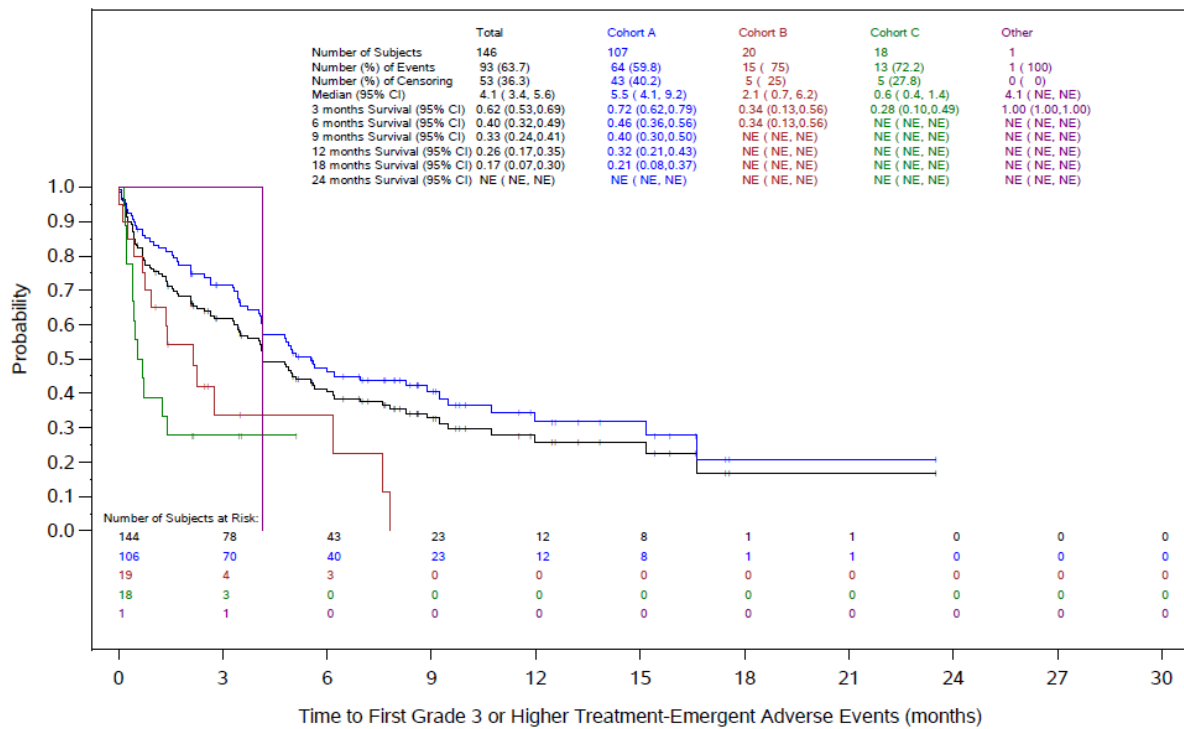


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad 3 oder höher, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 5

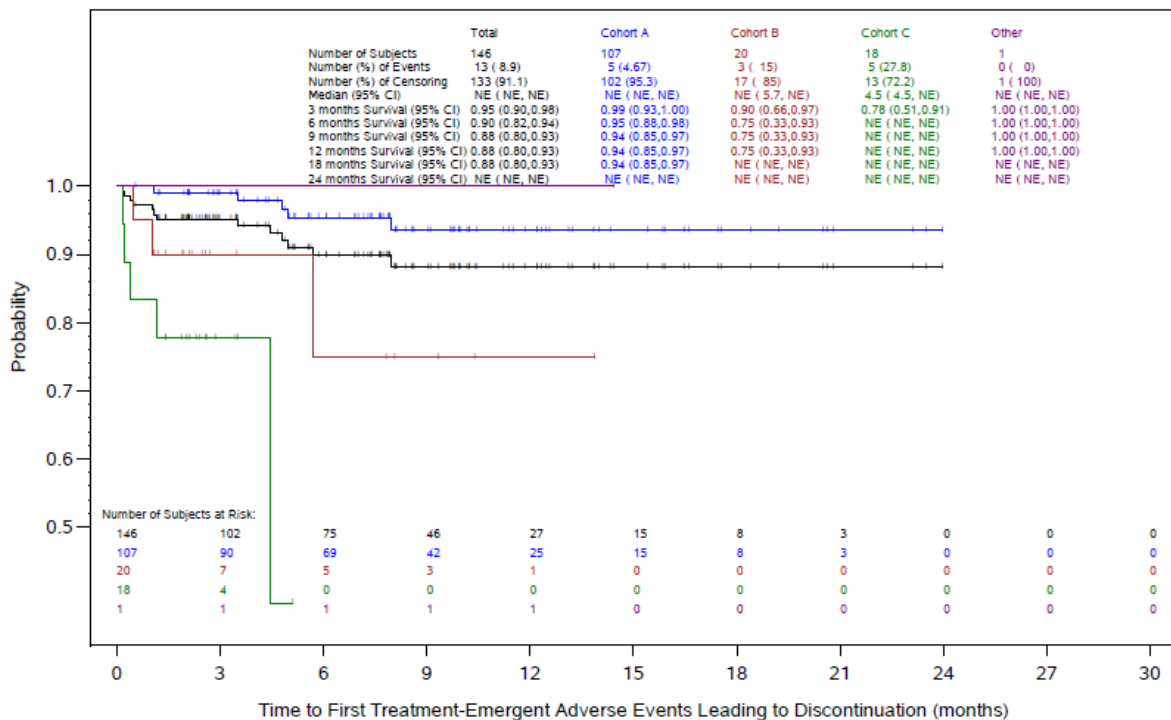


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis welches zum Abbruch führte, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 6

#### *Ergebnisse zur Gesamtrate an TEAEs zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020*

Mit dem aktuellen Datenschnitt vom 07. April 2020 wurde ein Update der Sicherheitsdaten basierend auf der Safety-Population vorgenommen. Im Vergleich zum ersten Datenschnitt ergaben sich lediglich minimale Änderungen, die in der Gesamtheit das gute Sicherheitsprofil von Pemigatinib über eine längere Beobachtungsdauer bestätigen. Eine Übersicht der Gesamtrate der TEAEs ist in Tabelle 4-86 dargestellt.

Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 hatten alle Probanden mindestens 1 TEAE und die Mehrheit der Probanden (91,8 %) hatte mindestens ein TEAE, welches vom Prüfarzt als behandlungsbezogen eingestuft wurde. SUEs traten bei gesamt 68 Probanden (46,3 %) auf. Die Zahl der SUEs mit fatalem Ausgang veränderte sich gegenüber dem initialen Datenschnitt nicht mit weiterhin 6 Probanden (4,1 %). Die SUEs von 6 Probanden (4,1 %) wurden als behandlungsbezogen eingestuft. Keine der fatalen SUEs wurden von den Prüfarzten als behandlungsbezogen eingestuft. Die Betrachtung der TEAEs nach Schweregrad (CTCAE-Grad) zeigt, dass die meisten TEAEs von CTCAE-Grad 2 (25,9 %) oder Grad 3 (57,1 %) waren.

Die Anzahl an Probanden, welche die Studie TEAE-bedingt abbrechen mussten, erhöhte sich leicht von 13 Probanden (8,9 %) zum initialen Datenschnitt auf gesamt 15 Probanden (10,2 %) zum Datenschnitt 07. April 2020. Bei 62 (42,2 %) der Probanden führte ein TEAE zu einer zeitweisen Unterbrechung der Studienmedikation. Die am häufigsten berichteten Ereignisse, die zur Unterbrechung führten, wurden im SOK gastrointestinale Erkrankungen mit 16,3 % gemeldet. Eine Betrachtung nach PT zeigte, dass die häufigsten, gemeldeten Ereignissen, welche zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten, die TEAEs Stomatitis (7,5 %), Hand-Fuß-Syndrom (5,4 %), Arthralgie (4,8 %) und Fatigue (4,1 %) umfassten. Der höhere Anteil an Unterbrechungen ergibt sich aus den Vorgaben im Studienprotokoll. Es musste bei jeder Grad 3 Toxizität eine Unterbrechung von bis zu 2 Wochen vorgenommen werden, bis die Toxizität als  $\leq$  Grad 1 eingestuft wurde. Danach wurde das Studienmedikament bei einem UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation auf der gleichen Dosis fortgesetzt oder bei einem behandlungsbedingten UE die Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis fortgesetzt [33].

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17) <sup>1</sup>	Undeterminiert (N = 2) <sup>1</sup>	Total (N = 147) <sup>1</sup>
<b>Datenschnitt: 07. April 2020</b>					
<b>Probanden mit ..., n (%)</b>					
TEAE	108 (100,0)	20 (100,0)	17 (100,0)	2 (100,0)	147 (100,0)
TEAE, behandlungs- bezogene	102 (94,4)	17 (85,0)	14 (82,4)	2 (100,0)	135 (91,8)
TEAE, schwerwiegende (SUE)	46 (42,6)	10 (50,0)	12 (70,6)	0 (0,0)	68 (46,3)
TEAE, schwerwiegende (SUE), behandlungs- bezogene	4 (3,7)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,1)
TEAE, nach CTCAE, alle Grade	108 (100,0)	20 (100,0)	17 (100,0)	2 (100,0)	147 (100,0)
CTCAE-Grad 1	7 (6,5)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,4)
CTCAE-Grad 2	29 (26,9)	4 (20,0)	4 (23,5)	1 (50,0)	38 (25,9)
CTCAE-Grad 3	61 (56,5)	11 (55,0)	11 (64,7)	1 (50,0)	84 (57,1)
CTCAE-Grad 4	11 (10,2)	4 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	17 (11,6)
TEAE, CTCAE-Grad $\geq$ 3	72 (66,7)	15 (75,0)	13 (76,5)	1 (50,0)	101 (68,7)
TEAE, fatal	3 (2,8)	2 (10,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	6 (4,1)

TEAE welches zum Abbruch führte	7 (6,5)	3 (15,0)	5 (29,4)	0 (0,0)	15 (10,2)
TEAE welches zur Unterbrechung führte	48 (44,4)	10 (50,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	62 (42,2)
AECI, nach CTCAE alle Grade	91 (84,3)	15 (75,0)	12 (70,6)	2 (100,0)	120 (81,6)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	36 (33,3)	8 (40,0)	9 (52,9)	2 (100,0)	55 (37,4)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	35 (32,4)	4 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	40 (27,2)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	20 (18,5)	3 (15,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	25 (17,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

AECI = Adverse Events of Clinical Interest [UE von klinischem Interesse]; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; QD = einmal täglich, SUE = Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis

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 beurteilt wurden oder mit einer fehlenden Kausalität

Hinweis 3: Die Probanden wurden einmal unter dem höchsten Grad gezählt; TEAEs mit fehlendem Schweregrad sind nur unter "Jeder Grad" aufgeführt; Schweregrad vs. CTCAE-Grad: Mild = Grad 1, Moderat = Grad 2, Schwer = Grad 3, Lebensbedrohlich = Grad 4.

<sup>1</sup> 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.

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 3.2.1, Tabelle 3.2.13, zusätzliche Analysen Datenschnitt vom 07. April 2020 Tabelle 99.2.2 und Tabelle 3.2.4

### Überblick TEAEs, die bei mindestens 10 % der Probanden oder mehr als 10 Patienten (und mindestens 1 %) in einem Studienarm auftraten

In der Gesamtschau traten in der Studie bis zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 die meisten TEAEs unter dem SOK Gastrointestinale Erkrankungen auf (91,1 %), was konsistent mit den Symptomen des CCAs ist. Andere SOKs mit häufig gemeldeten TEAEs umfassten Ernährungs- und Stoffwechselstörungen (84,9 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (73,3 %) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (71,2 %). Ein Überblick aller häufig berichteten TEAEs nach SOK ist in Tabelle 4-87 dargestellt.



Die am häufigsten auftretenden TEAE sind in Tabelle 4-87 jeweils zugeordnet nach SOK und PT, zusammengefasst. Das TEAE nach PT mit der höchsten Inzidenz war Hyperphosphatämie (58,2 %), was mit der Pharmakologie von Pemigatinib einhergeht. Eine Betrachtung der TEAEs Hyperphosphatämie war daher als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of clinical interest) prädefiniert und wird unter dem Unterpunkt UEs von klinischem Interesse detailliert beschrieben. Weitere häufig berichtete TEAEs nach PT umfassten Alopezie (49,3 %), Diarrhoe (46,6 %), Fatigue (42,5 %), Dysgeusie (40,4 %), Übelkeit (39,7 %), Konstipation und Stomatitis (jeweils 34,9 %), trockener Mund (33,6 %) sowie verminderter Appetit (32,9 %). Die meisten der TEAEs waren von CTCAE-Grad 1 oder 2 (siehe dazu Tabelle 3.2.4 CSR FIGHT-202).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 107)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 18)	Un- determiniert (N = 1)	Total (N = 146)
<b>Datenschnitt: 22. März 2019</b>					
<b>Probanden mit UE...n (%)</b> SOK PT					
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	20 (18,7)	3 (15,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	26 (17,8)
Anämie	16 (15,0)	2 (10,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	21 (14,4)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	9 (8,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Kardiale Erkrankungen</b>	8 (7,5)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Augenerkrankungen</b>	64 (59,8)	7 (35,0)	3 (16,7)	1 (100,0)	75 (51,4)
Trockenes Auge	34 (31,8)	1 (5,0)	1 (5,6)	1 (100,0)	37 (25,3)
Trichiasis	10 (9,3)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	98 (91,6)	18 (90,0)	16 (88,9)	1 (100,0)	133 (91,1)
Abdominale Schmerzen	24 (22,4)	4 (20,0)	4 (22,2)	1 (100,0)	33 (22,6)
Obere abdominale Schmerzen	10 (9,3)	2 (10,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	13 (8,9)
Konstipation	43 (40,2)	5 (25,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	51 (34,9)
Diarrhoe	56 (52,3)	5 (25,0)	6 (33,3)	1 (100,0)	68 (46,6)
Trockener Mund	41 (38,3)	5 (25,0)	2 (11,1)	1 (100,0)	49 (33,6)
Dyspepsie	10 (9,3)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gastroösophageale Refluxkrankheit	13 (12,1)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	16 (11,0)
Übelkeit	43 (40,2)	7 (35,0)	8 (44,4)	0 (0,0)	58 (39,7)
Stomatitis	41 (38,3)	6 (30,0)	3 (16,7)	1 (100,0)	51 (34,9)
Erbrechen	33 (30,8)	3 (15,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	40 (27,4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	79 (73,8)	13 (65,0)	12 (66,7)	0 (0,0)	104 (71,2)
Asthenie	14 (13,1)	4 (20,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	19 (13,0)
Fatigue	48 (44,9)	5 (25,0)	9 (50,0)	0 (0,0)	62 (42,5)
Ödem, peripher	16 (15,0)	4 (20,0)	6 (33,3)	0 (0,0)	26 (17,8)
Pyrexie	13 (12,1)	4 (20,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	20 (13,7)
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	16 (15,0)	3 (15,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	22 (15,1)
Hyperbilirubinaemie	7 (6,5)	2 (10,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	56 (52,3)	8 (40,0)	9 (50,0)	1 (100,0)	74 (50,7)
Paronychie	9 (8,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
Infektion der Harnwege	17 (15,9)	2 (10,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	23 (15,8)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	18 (16,8)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	20 (13,7)
<b>Untersuchungen</b>	45 (42,1)	10 (50,0)	10 (55,6)	1 (100,0)	66 (45,2)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (8,4)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	10 (6,8)
Aspartatamino-transferase erhöht	7 (6,5)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	10 (6,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (10,3)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	14 (9,6)
Kreatinin im Blut erhöht	9 (8,4)	2 (10,0)	5 (27,8)	0 (0,0)	16 (11,0)
Thrombozytenzahl vermindert	8 (7,5)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	10 (6,8)
Gewichtsreduktion	18 (16,8)	4 (20,0)	1 (5,6)	1 (100,0)	24 (16,4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	89 (83,2)	18 (90,0)	16 (88,9)	1 (100,0)	124 (84,9)
Verminderter Appetit	32 (29,9)	8 (40,0)	7 (38,9)	1 (100,0)	48 (32,9)
Dehydratation	17 (15,9)	1 (5,0)	3 (16,7)	1 (100,0)	22 (15,1)
Hyperkalzämie	16 (15,0)	5 (25,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	22 (15,1)
Hyperphosphatämie	59 (55,1)	13 (65,0)	12 (66,7)	1 (100,0)	85 (58,2)
Hyperurikämie	5 (4,7)	3 (15,0)	1 (5,6)	1 (100,0)	10 (6,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hyponatriämie	7 (6,5)	5 (25,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	16 (11,0)
Hypophosphatämie	26 (24,3)	4 (20,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	32 (21,9)
Vitamin D Mangel	9 (8,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	11 (7,5)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	71 (66,4)	9 (45,0)	6 (33,3)	0 (0,0)	86 (58,9)
Arthralgie	31 (29,0)	4 (20,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	36 (24,7)
Rückenschmerzen	24 (22,4)	1 (5,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	29 (19,9)
Muskelspasmen	10 (9,3)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	12 (8,2)
Muskel- und Skelettschmerzen	9 (8,4)	4 (20,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	15 (10,3)
Myalgie	15 (14,0)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	18 (12,3)
Schmerzen in den Extremitäten	25 (23,4)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (19,2)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	5 (4,7)	2 (10,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	73 (68,2)	7 (35,0)	8 (44,4)	1 (100,0)	89 (61,0)
Schwindel	17 (15,9)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	19 (13,0)
Dysgeusie	51 (47,7)	3 (15,0)	4 (22,2)	1 (100,0)	59 (40,4)
Kopfschmerzen	20 (18,7)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	23 (15,8)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	21 (19,6)	4 (20,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	28 (19,2)
Insomnie	11 (10,3)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,9)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	19 (17,8)	7 (35,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	30 (20,5)
Akutes Nierenversagen	7 (6,5)	1 (5,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust</b>	8 (7,5))	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	48 (44,9)	9 (45,0)	6 (33,3)	0 (0,0)	63 (43,2)
Husten	8 (7,5)	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	10 (6,8)
Dyspnoe	8 (7,5)	3 (15,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	14 (9,6)
Epistaxis	19 (17,8)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (13,7)
Nasenverstopfung	8 (7,5)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	11 (7,5)
Nasale Trockenheit	13 (12,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,9)
Oropharyngeale Schmerzen	9 (8,4)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)

<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	91 (85,0)	9 (45,0)	6 (33,3)	1 (100,0)	107 (73,3)
Alopezie	63 (58,9)	4 (20,0)	4 (22,2)	1 (100,0)	72 (49,3)
Trockene Haut	27 (25,2)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (100,0)	29 (19,9)
Nagelverfärbung	12 (11,2)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	14 (9,6)
Nageldystrophie	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
Onycholyse	10 (9,3)	2 (10,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	13 (8,9)
Onychomadese	13 (12,1)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,6)
Hand-Fuß-Syndrom	21 (19,6)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,1)
Pruritus	11 (10,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
Ausschlag	10 (9,3)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	21 (19,6)	4 (20,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	27 (18,5)
Hypertonie	9 (8,4)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
Hypotonie	6 (5,6)	2 (10,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	10 (6,8)
<p>n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen</p> <p>Hinweis 2: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 3.2.2</p>					

*Update der Ergebnisse zu Überblick TEAEs, die bei mindestens 10 % der Probanden oder mehr als 10 Patienten (und mindestens 1 %) in einem Studienarm auftraten zum 4. Datenschnitt 07. April 2020*

Mit dem 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 traten die meisten TEAEs weiterhin unter dem SOK Gastrointestinale Erkrankungen auf (91,2 %), was mit den Symptomen des CCAs einhergeht. Weitere SOKs mit frequent gemeldeten TEAEs umfassten Ernährungs- und Stoffwechselstörungen (85,0 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (74,1 %) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (72,8 %). Ein Gesamtüberblick der TEAEs nach SOK, die in mindestens 10 % der Probanden oder mehr als 10 Patienten (und mindestens 1 %) in einem Studienarm auftraten ist Tabelle 4-88 zu entnehmen.

Die Betrachtung der UEs zugeordnet nach PT zeigte in der Gesamtpopulation weiterhin die höchste Inzidenz an TEAEs unter dem PT Hyperphosphatämie mit 58,5 %, was mit der Pharmakologie von Pemigatinib zusammenhängt (siehe Abschnitt UEs von klinischem Interesse). Weitere häufig berichtete TEAEs nach PT umfassten Alopezie (49,7 %), Diarrhoe (46,9 %), Fatigue (43,5 %), Übelkeit (41,5 %), Dysgeusie (40,8 %), Stomatitis (37,4 %),

Konstipation (36,7 %), verminderter Appetit und trockener Mund (jeweils 34,0 %). Eine Betrachtung dieser häufig auftretenden TEAEs nach Schweregrad zeigte, dass diese TEAEs überwiegend von Grad 1 oder 2 waren und nur wenige Probanden ein TEAE von Grad 3 erfuhren (siehe dazu in Modul 5: Zusätzliche Analysen Datenschnitt 07. April 2020 FIGHT-202 Tabelle 3.2.4).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17) <sup>1</sup>	Un- determiniert (N = 2) <sup>1</sup>	Total (N = 147) <sup>1</sup>
<b>Datenschnitt: 07. April 2020</b>					
<b>Probanden mit UE...n (%) SOK PT</b>					
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	20 (18,5)	3 (15,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	26 (17,7)
Anämie	16 (14,8)	2 (10,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	21 (14,3)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	9 (8,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Kardiale Erkrankungen</b>	8 (7,4)	1 (5,0)	1 (5,9)	1 (50,0)	11 (7,5)
<b>Augenerkrankungen</b>	68 (63,0)	7 (35,0)	2 (11,8)	2 (100,0)	79 (53,7)
Trockenes Auge	38 (35,2)	1 (5,0)	1 (5,9)	1 (50,0)	41 (27,9)
Trichiasis	11 (10,2)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,8)
Punktierte Keratitis	8 (7,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	99 (91,7)	18 (90,0)	15 (88,2)	2 (100,0)	134 (91,2)
Abdominale Schmerzen	25 (23,1)	4 (20,0)	4 (23,5)	1 (50,0)	34 (23,1)
Obere abdominale Schmerzen	12 (11,1)	2 (10,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	15 (10,2)
Konstipation	46 (42,6)	5 (25,0)	2 (11,8)	1 (50,0)	54 (36,7)
Diarrhoe	57 (52,8)	5 (25,0)	6 (35,3)	1 (50,0)	69 (46,9)
Trockener Mund	42 (38,9)	5 (25,0)	1 (5,9)	2 (100,0)	50 (34,0)
Dyspepsie	13 (12,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (10,2)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	13 (12,0)	1 (5,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	16 (10,9)
Übelkeit	46 (42,6)	7 (35,0)	7 (41,2)	1 (50,0)	61 (41,5)
Stomatitis	45 (41,7)	6 (30,0)	3 (17,6)	1 (50,0)	55 (37,4)
Erbrechen	36 (33,3)	3 (15,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	43 (29,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	82 (75,9)	13 (65,0)	12 (70,6)	0 (0,0)	107 (72,8)
Asthenie	15 (13,9)	4 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	20 (13,6)
Fatigue	50 (46,3)	5 (25,0)	9 (52,9)	0 (0,0)	64 (43,5)
Ödem, peripheral	16 (14,8)	4 (20,0)	6 (35,3)	0 (0,0)	26 (17,7)
Pyrexie	15 (13,9)	4 (20,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	22 (15,0)
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	20 (18,5)	3 (15,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	26 (17,7)
Hyperbilirubinaemie	9 (8,3)	2 (10,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	12 (8,2)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	59 (54,6)	8 (40,0)	8 (47,1)	2 (100,0)	77 (52,4)
Paronychie	9 (8,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
Infektion der Harnwege	20 (18,5)	2 (10,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	26 (17,7)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	21 (19,4)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	23 (15,6)
<b>Untersuchungen</b>	48 (44,4)	10 (50,0)	9 (52,9)	2 (100,0)	69 (46,9)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (10,2)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	12 (8,2)
Aspartatamino-transferase erhöht	9 (8,3)	1 (5,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	12 (8,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (10,2)	1 (5,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	14 (9,5)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (9,3)	2 (10,0)	5 (29,4)	0 (0,0)	17 (11,6)
Thrombozytenzahl vermindert	8 (7,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	10 (6,8)
Gewichtsreduktion	20 (18,5)	4 (20,0)	1 (5,9)	1 (50,0)	26 (17,7)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	90 (83,3)	18 (90,0)	16 (94,1)	1 (50,0)	125 (85,0)
Verminderter Appetit	34 (31,5)	8 (40,0)	7 (41,2)	1 (50,0)	50 (34,0)
Dehydratation	17 (15,7)	1 (5,0)	3 (17,6)	1 (50,0)	22 (15,0)
Hyperkalzämie	17 (15,7)	5 (25,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	23 (15,6)
Hyperphosphatämie	60 (55,6)	13 (65,0)	12 (70,6)	1 (50,0)	86 (58,5)
Hyperurikämie	5 (4,6)	3 (15,0)	1 (5,9)	1 (50,0)	10 (6,8)
Hyponatriämie	7 (6,5)	5 (25,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	16 (10,9)
Hypophosphatämie	28 (25,9)	4 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	34 (23,1)
Vitamin D Mangel	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	12 (8,2)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	72 (66,7)	9 (45,0)	6 (35,3)	0 (0,0)	87 (59,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Arthralgie	33 (30,6)	4 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	38 (25,9)
Rückenschmerzen	26 (24,1)	1 (5,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	31 (21,1)
Muskelspasmen	11 (10,2)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	13 (8,8)
Muskel- und Skelettschmerzen	10 (9,3)	4 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	16 (10,9)
Myalgie	15 (13,9)	1 (5,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	18 (12,2)
Schmerzen in den Extremitäten	26 (24,1)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (19,7)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	6 (5,6)	2 (10,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	75 (69,4)	7 (35,0)	7 (41,2)	2 (100,0)	91 (61,9)
Schwindel	19 (17,6)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	21 (14,3)
Dysgeusie	52 (48,1)	3 (15,0)	3 (17,6)	2 (100,0)	60 (40,8)
Kopfschmerzen	20 (18,5)	1 (5,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	23 (15,6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	21 (19,4)	4 (20,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	28 (19,0)
Insomnie	12 (11,1)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,5)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	22 (20,4)	7 (35,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	33 (22,4)
Akutes Nierenversagen	7 (6,5)	1 (5,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust</b>	9 (8,3)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	51 (47,2)	9 (45,0)	6 (35,3)	0 (0,0)	66 (44,9)
Husten	11 (10,2)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	13 (8,8)
Dyspnoe	10 (9,3)	3 (15,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	16 (10,9)
Epistaxis	19 (17,6)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (13,6)
Nasenverstopfung	8 (7,4)	1 (5,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	11 (7,5)
Nasale Trockenheit	13 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,8)
Oropharyngeale Schmerzen	11 (10,2)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,8)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	93 (86,1)	9 (45,0)	5 (29,4)	2 (100,0)	109 (74,1)
Alopezie	64 (59,3)	4 (20,0)	3 (17,6)	2 (100,0)	73 (49,7)
Trockene Haut	30 (27,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	32 (21,8)
Nagelverfärbung	12 (11,1)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	14 (9,5)

Nageldystrophie	11 (10,2)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
Onycholyse	10 (9,3)	2 (10,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	13 (8,8)
Onychomadese	13 (12,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,5)
Hand-Fuß-Syndrom	23 (21,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (16,3)
Pruritus	11 (10,2)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
Ausschlag	11 (10,2)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	12 (8,2)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	21 (19,4)	4 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	27 (18,4)
Hypertonie	9 (8,3)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
Hypotonie	6 (5,6)	2 (10,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	10 (6,8)

n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis

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: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

<sup>1</sup> 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.

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 3.2.2

### **TEAEs, die bei mindestens 10 % der Probanden oder mehr als 10 Patienten (und mindestens 1 %), in einem Studienarm mit (vermuteter) Verbindung zur Behandlung auftraten**

Ein Überblick der behandlungsbedingten TEAEs nach SOK und PT ist in Tabelle 4-89 gegeben. Die am häufigsten behandlungsbedingten TEAEs traten in den SOKs Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (71,2 %), Gastrointestinale Erkrankungen (70,5 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (63,7 %) und Erkrankungen des Nervensystems (45,2 %) auf. Eine Betrachtung der häufigsten behandlungsbedingten TEAE nach PT zeigt, das am häufigsten Hyperphosphatämie (53,4 %), Alopezie (45,9 %), Dysgeusie (37,7 %), Diarrhoe (36,3 %), Fatigue und Stomatitis (32,2 %) und trockener Mund (28,8 %) gemeldet wurden.



Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, mit (vermuteter) Verbindung zur Behandlung, die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie <b>FIGHT-202</b>	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	<b>Kohorte A</b> (N = 107)	<b>Kohorte B</b> (N = 20)	<b>Kohorte C</b> (N = 18)	<b>Un-</b> <b>determiniert</b> (N = 1)	<b>Total</b> (N = 146)
<b>Datenschnitt:</b> <b>22, März 2019</b>					
<b>Probanden mit UE...n (%)</b> <b>SOK</b> PT					
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	11 (10,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
<b>Augenerkrankungen</b>	50 (46,7)	3 (15,0)	3 (16,7)	1 (100,0)	57 (39,0)
Trockenes Auge	30 (28,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	31 (21,2)
Trichiasis	9 (8,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	81 (75,7)	11 (55,0)	10 (55,6)	1 (100,0)	103 (70,5)
Konstipation	19 (17,8)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (13,7)
Diarrhoe	44 (41,1)	5 (25,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	53 (36,3)
Trockener Mund	37 (34,6)	2 (10,0)	2 (11,1)	1 (100,0)	42 (28,8)
Übelkeit	30 (28,0)	2 (10,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	36 (24,7)
Stomatitis	39 (36,4)	4 (20,0)	3 (16,7)	1 (100,0)	47 (32,2)
Erbrechen	12 (11,2)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	14 (9,6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	50 (46,7)	6 (30,0)	6 (33,3)	0 (0,0)	62 (42,5)
Asthenie	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
Fatigue	37 (34,6)	4 (20,0)	6 (33,3)	0 (0,0)	47 (32,2)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	20 (18,7)	1 (5,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	23 (15,8)
<b>Untersuchungen</b>	29 (27,1)	3 (15,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	35 (24,0)
Gewichtsreduktion	11 (10,3)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,6)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	75 (70,1)	14 (70,0)	14 (77,8)	1 (100,0)	104 (71,2)
Verminderter Appetit	25 (23,4)	5 (25,0)	4 (22,2)	1 (100,0)	35 (24,0)
Hyperphosphatämie	54 (50,5)	11 (55,0)	12 (66,7)	1 (100,0)	78 (53,4)
Hypophosphatämie	15 (14,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (11,6)

<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	42 (39,3)	3 (15,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	46 (31,5)
Arthralgie	20 (18,7)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,1)
Myalgie	11 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
Schmerzen in den Extremitäten	15 (14,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (10,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	56 (52,3)	4 (20,0)	5 (27,8)	1 (100,0)	66 (45,2)
Dysgeusie	47 (43,9)	3 (15,0)	4 (22,2)	1 (100,0)	55 (37,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	24 (22,4)	1 (5,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	28 (19,2)
Epistaxis	10 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
Nasale Trockenheit	11 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	80 (74,8)	7 (35,0)	5 (27,8)	1 (100,0)	93 (63,7)
Alopezie	60 (56,1)	3 (15,0)	3 (16,7)	1 (100,0)	67 (45,9)
Trockene Haut	21 (19,6)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (100,0)	23 (15,8)
Nagelverfärbung	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
Nageldystrophie	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
Onycholyse	10 (9,3)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	12 (8,2)
Onychomadese	12 (11,2)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,9)
Hand-Fuß-Syndrom	21 (19,6)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,1)
<p>n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen</p> <p>Hinweis 2: Behandlungsbezogene TEAEs waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt als im Zusammenhang stehend beurteilt wurden oder mit einer fehlenden Kausalität.</p> <p>Hinweis 3: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 3.2.7</p>					

*Update der Ergebnisse zu TEAEs, die bei mindestens 10 % der Probanden oder mehr als 10 Patienten (und mindestens 1 %), in einem Studienarm mit (vermuteter) Verbindung zur Behandlung auftraten mit dem 4. Datenschnitt vom 07. April 2020*

Bei den 135 Probanden (91,8 %) zu denen behandlungsbezogene TEAEs gemeldet wurden waren im SOK gastrointestinale Erkrankungen mit 71,4 % die meisten TEAEs gemeldet. In

absteigender Frequenz traten behandlungsbezogene TEAEs in den SOKs Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (71,4 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (64,6 %), Erkrankungen des Nervensystems (46,3 %) und Augenerkrankungen (43,5 %) auf. Eine Betrachtung der häufigsten behandlungsbedingten TEAE nach PT zeigt, dass weiterhin am häufigsten Hyperphosphatämie (53,7 %), Alopezie (46,3 %), Dysgeusie (38,1 %), Diarrhoe (36,1 %), Stomatitis (33,3 %) und Fatigue (32,7 %) gemeldet wurden. Eine Gesamtübersicht der behandlungsbezogenen TEAEs, die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) auftraten, ist in Tabelle 4-90 zusammengestellt. Lediglich in 32,7 % der Probanden wurden behandlungsbezogene  $\geq$  Grad 3 TEAEs gemeldet, wobei Hyperphosphatämie mit 8,8 % und Stomatitis mit 5,4 % die häufigsten waren.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, mit (vermuteter) Verbindung zur Behandlung, die bei mind. 10 % oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie <b>FIGHT-202</b>	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17) <sup>1</sup>	Un- determiniert (N = 2) <sup>1</sup>	Total (N = 147) <sup>1</sup>
<b>Datenschnitt: 07. April 2020</b>					
<b>Probanden mit UE...n (%) SOK PT</b>					
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	12 (11,1)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,8)
Anämie	9 (8,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Augenerkrankungen</b>	57 (52,8)	3 (15,0)	2 (11,8)	2 (100,0)	64 (43,5)
Trockenes Auge	33 (30,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	34 (23,1)
Trichiasis	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	83 (76,9)	11 (55,0)	9 (52,9)	2 (100,0)	105 (71,4)
Abdominale Schmerzen	9 (8,3)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	11 (7,5)
Konstipation	21 (19,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,0)
Diarrhoe	44 (40,7)	5 (25,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	53 (36,1)
Trockener Mund	38 (35,2)	2 (10,0)	1 (5,9)	2 (100,0)	43 (29,3)
Übelkeit	32 (29,6)	2 (10,0)	3 (17,6)	1 (50,0)	38 (25,9)
Stomatitis	41 (38,0)	4 (20,0)	3 (17,6)	1 (50,0)	49 (33,3)
Erbrechen	15 (13,9)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	17 (11,6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und</b>	51 (47,2)	6 (30,0)	6 (35,3)	0 (0,0)	63 (42,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Asthenie	11 (10,2)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
Fatigue	38 (35,2)	4 (20,0)	6 (35,3)	0 (0,0)	48 (32,7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	24 (22,2)	1 (5,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	27 (18,4)
<b>Untersuchungen</b>	29 (26,9)	3 (15,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	35 (23,8)
Gewichtsreduktion	11 (10,2)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,5)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	76 (70,4)	14 (70,0)	14 (82,4)	1 (50,0)	105 (71,4)
Verminderter Appetit	25 (23,1)	5 (25,0)	4 (23,5)	1 (50,0)	35 (23,8)
Hyperphosphatämie	55 (50,9)	11 (55,0)	12 (70,6)	1 (50,0)	79 (53,7)
Hypophosphatämie	17 (15,7)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (12,9)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	43 (39,8)	3 (15,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	47 (32,0)
Arthralgie	20 (18,5)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,0)
Myalgie	11 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
Schmerzen in den Extremitäten	15 (13,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (10,2)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	58 (53,7)	4 (20,0)	4 (23,5)	2 (100,0)	68 (46,3)
Dysgeusie	48 (44,4)	3 (15,0)	3 (17,6)	2 (100,0)	56 (38,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	25 (23,1)	1 (5,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	29 (19,7)
Epistaxis	10 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)
Nasale Trockenheit	11 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	82 (75,9)	7 (35,0)	4 (23,5)	2 (100,0)	95 (64,6)
Alopezie	61 (56,5)	3 (15,0)	2 (11,8)	2 (100,0)	68 (46,3)
Trockene Haut	24 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	26 (17,7)
Nagelverfärbung	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)
Nageldystrophie	11 (10,2)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)
Onycholyse	10 (9,3)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	12 (8,2)
Onychomadese	12 (11,1)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,8)
Hand-Fuß-Syndrom	22 (20,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (15,6)
n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis					

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 beurteilt wurden oder mit einer fehlenden Kausalität.

Hinweis 3: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

<sup>1</sup> 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.

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 3.2.7

### Schwere TEAEs (CTCAE Grade 3+4), die bei mindestens 5 % der Probanden in einem Studienarm auftraten

In der gesamten Studienpopulation traten zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 bei 93 Probanden schwere TEAEs (CTCAE-Grad 3 oder höher) auf. Die meisten dieser TEAEs wurden unter den SOKs Gastrointestinale Erkrankungen (23,3 %) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (21,9 %) gemeldet (siehe Tabelle 4-91). Die am häufigsten berichteten  $\geq$  Grad 3 TEAEs nach PT waren Hypophosphatämie (12,3 %), Arthralgie (6,2 %), Stomatitis (5,5 %) und Hyponatriämie (5,5 %).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4) die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt vom 22. März 2019 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 107)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 18)	Un- determiniert (N = 1)	Total (N = 146)
Datenschnitt: 22. März 2019					
Probanden mit UE...n (%) SOK PT					
Gastrointestinale Erkrankungen	23 (21,5)	4 (20,0)	7 (38,9)	0 (0,0)	34 (23,3)
Stomatitis	8 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (6,5)	1 (5,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	11 (7,5)

<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	9 (8,4)	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	11 (7,5)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	14 (13,1)	2 (10,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	20 (13,7)
<b>Untersuchungen</b>	10 (9,3)	3 (15,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	15 (10,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	19 (17,8)	9 (45,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	32 (21,9)
Hyponatriämie	3 (2,8)	4 (20,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (5,5)
Hypophosphatämie	13 (12,1)	3 (15,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	18 (12,3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	10 (9,3)	4 (20,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	17 (11,6)
Arthralgie	7 (6,5)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,2)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	4 (3,7)	3 (15,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (5,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	7 (6,5)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (5,5)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	7 (6,5)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,2)
<p>CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen;</p> <p>Hinweis 2: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 3.2.5</p>					

*Update der Ergebnisse zu schwere TEAEs (CTCAE Grade 3+4), die bei mindestens 5 % der Probanden in einem Studienarm auftraten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020*

Zum 4. Datenschnitt vom 07 April 2020 wurden insgesamt bei 101 Probanden (68,7 %) schwere TEAEs von CTCAE-Grad 3+4 registriert. Damit stieg die Inzidenz im Vergleich zum ersten Datenschnitt leicht an. Dies ist aber nicht ein bestimmtes TEAE zurückzuführen, sondern die Inzidenz stieg gleichmäßig verteilt über die SOKs leicht an. In der Gesamtschau wurden weiterhin die meisten TEAEs im SOK Gastrointestinale Erkrankungen (24,5 %) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (23,8 %) gemeldet (siehe Tabelle 4-92). Die weiterhin am häufigsten berichteten  $\geq$  Grad 3 TEAEs nach PT waren Hypophosphatämie (14,3 %), Arthralgie und Stomatitis (jeweils 6,1 %) sowie Hyponatriämie, abdominale Schmerzen und Fatigue (jeweils 5,4 %).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4) die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17) <sup>1</sup>	Un- determiniert (N = 2) <sup>1</sup>	Total (N = 147) <sup>1</sup>
Datenschnitt: 07. April 2020					
Probanden mit UE...n (%) SOK PT					
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	25 (23,1)	4 (20,0)	7 (41,2)	0 (0,0)	36 (24,5)
Abdominale Schmerzen	6 (5,6)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	8 (5,4)
Stomatitis	9 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,1)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	9 (8,3)	1 (5,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	13 (8,8)
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	11 (10,2)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	13 (8,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	15 (13,9)	2 (10,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	21 (14,3)
<b>Untersuchungen</b>	14 (13,0)	3 (15,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	19 (12,9)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	22 (20,4)	9 (45,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	35 (23,8)
Hyponatriämie	3 (2,8)	4 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	8 (5,4)
Hypophosphatämie	16 (14,8)	3 (15,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	21 (14,3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	10 (9,3)	4 (20,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	17 (11,6)
Arthralgie	7 (6,5)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	6 (5,6)	3 (15,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	10 (6,8)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	8 (7,4)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	9 (6,1)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	7 (6,5)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,1)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis					
Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i> -Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i> -Veränderungen;					

Hinweis 2: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

<sup>1</sup> 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.

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 3.2.5

### Schwerwiegende TEAEs (SUEs), die bei mindestens 5 % der Probanden in einem Studienarm auftraten

In der gesamten Studienpopulation wurde bei 65 Probanden (44,5 %) bis zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 ein SUE gemeldet. Die am häufigsten berichteten SUEs nach SOK umfassten SUEs in den SOKs Gastrointestinale Erkrankungen (15,8 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,3 %) sowie Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (8,9 %). Die Betrachtung der SUEs nach PT ergab keine Häufung an Ereignissen mit einer Inzidenz von mindestens 5 % der Probanden. Zudem wurden keine SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % als in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend vom Prüfarzt bewertet.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt SUEs die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 107)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 18)	Un- determiniert (N = 1)	Total (N = 146)
Datenschnitt: 22. März 2019					
Probanden mit SUE...n (%) SOK PT					
Gastrointestinale Erkrankungen	12 (11,2)	5 (25,0)	6 (33,3)	0 (0,0)	23 (15,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (5,6)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (5,5)
Hepatobiliäre Erkrankungen	6 (5,6)	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	8 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (13,1)	2 (10,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	18 (12,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (7,5)	4 (20,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	13 (8,9)



<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	4 (3,7)	3 (15,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (5,5)
<p>n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event;</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen;</p> <p>Hinweis 2: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 3.2.11</p>					

*Update der Ergebnisse zu schwerwiegende TEAEs (SUEs), die bei mindestens 5 % der Probanden in einem Studienarm auftraten zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020*

Bis zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom 07. April 2020 traten bei insgesamt 68 Probanden (46,3 %) SUEs auf. Damit stieg die Inzidenz der SUEs im Vergleich zum ersten Datenschnitt geringfügig an. Die am häufigsten berichteten SUEs nach SOK umfassten weiterhin SUEs in den SOKs Gastrointestinale Erkrankungen (15,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,9 %) sowie Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (8,8 %; siehe Tabelle 4-94). Die erneute Betrachtung der SUEs nach PT ergab keine Häufung an Ereignissen mit einer Inzidenz von mindestens 5 % der Probanden. Zudem wurden keine SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % als in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend vom Prüfarzt bewertet.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt SUEs die bei mind. 5 % der Patienten aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17) <sup>1</sup>	Un- determiniert (N = 2) <sup>1</sup>	Total (N = 147) <sup>1</sup>
<b>Datenschnitt: 07. April 2020</b>					
<b>Probanden mit SUE...n (%) SOK PT</b>					
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	12 (11,1)	5 (25,0)	6 (35,8)	0 (0,0)	23 (15,6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (5,6)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	8 (5,4)
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	9 (8,3)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	11 (7,5)

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	15 (13,9)	2 (10,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	19 (12,9)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	8 (7,4)	4 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	13 (8,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5 (4,6)	3 (15,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	9 (6,1)
<p>n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event;</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen;</p> <p>Hinweis 2: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.</p> <p><sup>1</sup> 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 <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p> <p>Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 3.2.11</p>					

### Therapieabbruch aufgrund von UE

Unter Behandlung mit Pemigatinib brachen bis zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 13 Probanden die Studie TEAE-bedingt ab. Ein Überblick über die auftretenden TEAEs, die zum Abbruch führten ist in Tabelle 4-95 dargestellt. Die TEAEs intestinale Obstruktion und akutes Nierenversagen traten jeweils bei 2 Probanden (1,4 %) auf. Die weiteren gemeldeten TEAEs, die zum Abbruch führten traten jeweils einzig in einem Probanden auf. Das TEAE akutes Nierenversagen und Hyperbilirubinämie wurden als in Verbindung stehend zur Studiemedikation vom Prüfarzt bewertet. Das TEAE Cholangitis, welches zum Studienabbruch führte, war ein SUE mit einem fatalen Ausgang und wurde nicht als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie <b>FIGHT-202</b>	<b>Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus</b>				
	<b>Kohorte A</b> (N = 107)	<b>Kohorte B</b> (N = 20)	<b>Kohorte C</b> (N = 18)	<b>Un-</b> <b>determiniert</b> (N = 1)	<b>Total</b> (N = 146)
<b>Datenschnitt:</b> <b>22. März 2019</b>					
<b>Probanden mit Therapieabbruch aufgrund von UE...n (%)</b> <b>SOK</b> PT					
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	1 (0,9)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	3 (2,1)
Intestinale Obstruktion	1 (0,9)	1 (5,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,4)
Gastrointestinale Hämorrhagie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Obstruktion, gastrisch	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Leistungsstatus vermindert	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	3 (2,1)
Obstruktion der Gallenwege	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Cholangitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (1,4)
Maligne Aszites	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (0,7)
Maligne neoplastische Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (0,9)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Embolischer Hirninfarkt	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Paraplegie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Nieren- und Harnwegserkrankungen</b>	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (1,4)
Akutes Nierenversagen	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (1,4)

n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis

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: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 3.2.16

*Update der Ergebnisse zu Therapieabbruch aufgrund von UE zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020*

Zum aktuellen Datenschnitt vom 07. April 2020 wurden insgesamt 15 Probanden (10,2 %) registriert, die die Studie TEAE-bedingt abbrechen (siehe Tabelle 4-96). Damit erhöhte sich die Zahl der TEAE-bedingten Abbrüche um 3 Probanden im Vergleich zum initialen Datenschnitt. Diese 3 TEAEs, die zum Abbruch führten, umfassten bei jeweils einem Probanden Infektion der Gallenwege, Sepsis und Kreatinin im Blut erhöht. Die TEAEs wurden vom Prüfarzt als nicht in Verbindung zum Studienmedikament stehend bewertet.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie <b>FIGHT-202</b>	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus				
	Kohorte A (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17) <sup>1</sup>	Un- determiniert (N = 2) <sup>1</sup>	Total (N = 147) <sup>1</sup>
<b>Datenschnitt: 07. April 2020</b>					
<b>Probanden mit Therapieabbruch aufgrund von UE...n (%)</b> SOK PT					
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	1 (0,9)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	3 (2,0)
Intestinale Obstruktion	1 (0,9)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Gastrointestinale Hämorrhagie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Obstruktion, gastrisch	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Leistungsstatus vermindert	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	3 (2,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Obstruktion der Gallenwege	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Cholangitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Infektionen und parasitären Erkrankungen</b>	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Infektion der Gallenwege	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Sepsis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Untersuchungen</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	2 (1,4)
Maligne Aszites	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
Maligne neoplastische Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (0,9)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Embolischer Hirninfarkt	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Paraplegie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Nieren- und Harnwegserkrankungen</b>	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (1,4)
Akutes Nierenversagen	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (1,4)

n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis

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: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

<sup>1</sup> 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.

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabelle 3.2.16

## Unerwünschte Ereignisse von klinischer Bedeutung

Die folgenden klinisch bedeutsamen TEAEs, definiert als TEAEs, für die ein spezifisches klinisches Interesse im Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht, oder TEAEs, die sich in ihrer Natur ähneln (wenn auch nicht identisch sind), wurden nach angepassten Gruppen von Preferred Terms zusammengefasst, die wahrscheinlich eine einzige klinische Entität darstellen:

- Nageltoxizität mit den PTs Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbetterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelstörung, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelrillen, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Onychomykose, Paronychie und Pilzparonychie
- Hyperphosphatämie mit den PTs Hyperphosphatämie und erhöhter Phosphatspiegel im Blut
- Hypophosphatämie mit den PTs Hypophosphatämie und verminderter Phosphatspiegel im Blut
- Seröse Netzhautablösung, einschließlich der PTs seröse Netzhautablösung Ablösung des Makula-Netzhautpigmentepithels, Ablösung des Netzhautpigments Epithel, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie, Chorioretinalfalten, chorioretinale Narbe, Makulaödem, Makulopathie, Netzhauterkrankung, Netzhaut-Exsudate, Netzhautpigmentierung und Netzhautverdickung

Eine Zusammenfassung aller aufgetretenen UEs nach den zuvor dargestellten Gruppierungen ist in Tabelle 4-97 dargestellt.

### *Nageltoxizität*

Nageltoxizität ist eine spezifische Nebenwirkung, welche in klinischen Studien mit FGFR-Inhibitoren beobachtet wurde [63]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen, traten auch unter Pemigatinib-Behandlung zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 in 42,5 % der Probanden ein TEAE auf, welches Nageltoxizität zugeordnet wurde. Die meisten der auftretenden TEAEs waren von CTCAE-Grad 1 oder 2; Ereignisse von  $\geq$  Grad 3 wurden lediglich in 2,1 % der Probanden gemeldet. Keines der Ereignisse wurde als SUE eingestuft oder führte zum Abbruch der Behandlung (siehe Tabelle 4-95). Ereignisse der Nageltoxizität führten in 4,1 % der Probanden zu Dosisunterbrechung und in 3,4 % der Probanden zur Dosisreduktion.

Die Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Nageltoxizität betrug 5,98 Monate (95 % KI 4,80, 8,77). Das hierzu verfügbare Kaplan-Meier-Diagramm ist in Abbildung 4-37 dargestellt. Der Kaplan-Meier-Schätzer für ein UE  $\geq$  Grad 3 konnte nicht bestimmt werden, da eine zu niedrige Inzidenz dieser Ereignisse vorlag (siehe Abbildung 4-38:).

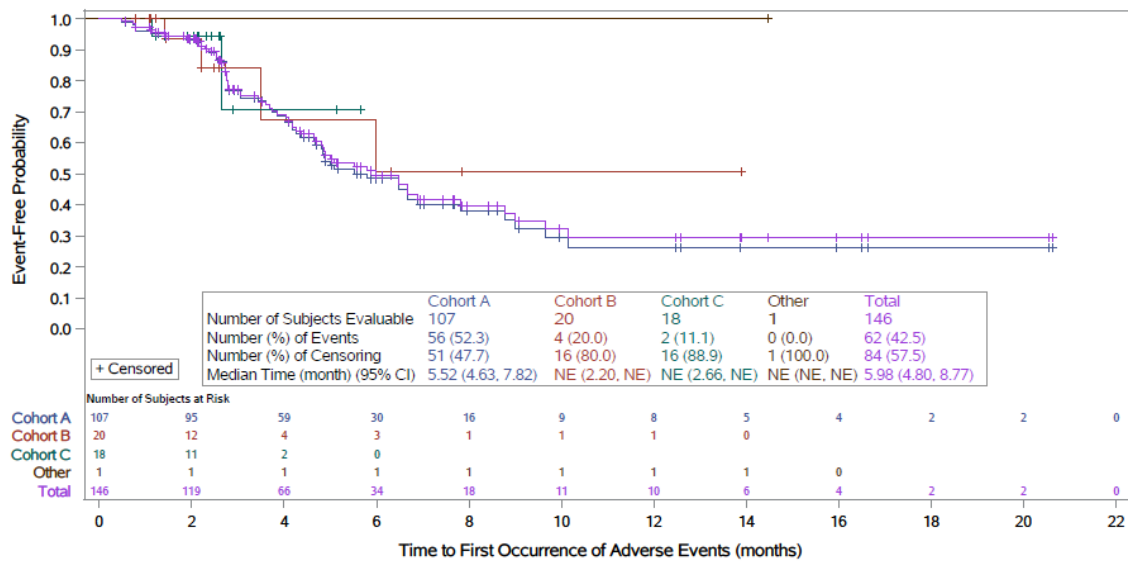


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.2

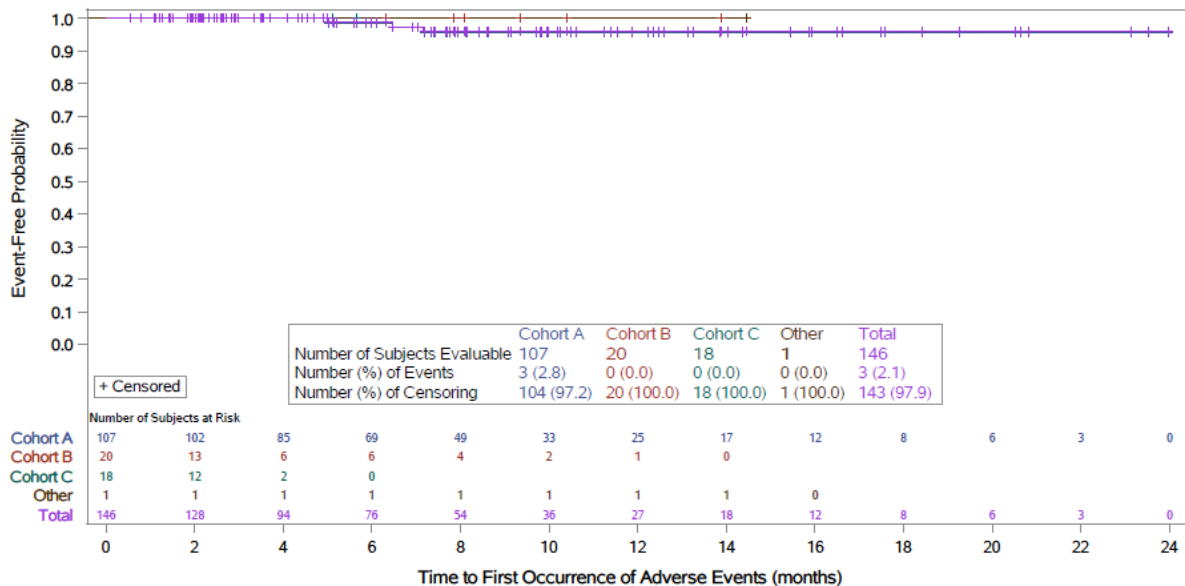


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität von  $\geq$  Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.6

Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 veränderte sich die Inzidenz der TEAEs der Nageltoxizität kaum. Es wurde in 44,9 % der Probanden gemeldet (siehe Tabelle 4-98). Die meisten Ereignisse der Nageltoxizität waren weiterhin von CTCAE-Schweregrad 1 oder 2. Lediglich in 3 Probanden (2,0 %) wurden CTCAE-Grad  $\geq 3$  gemeldet. Keines der Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Abbruch der Behandlung. Ereignisse der Nageltoxizität führten in 4,1 % der Probanden zu Dosisunterbrechung und in 3,4 % der Probanden zur Dosisreduktion.

Die Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Nageltoxizität betrug weiterhin 5,98 Monate (95 % KI 4,80, 7,92). Das hierzu verfügbare Kaplan-Meier-Diagramm ist in Abbildung 4-39 dargestellt. Der Kaplan-Meier-Schätzer für ein UE  $\geq$  Grad 3 konnte nicht bestimmt werden, da eine zu niedrige Inzidenz dieser Ereignisse vorlag (siehe Abbildung 4-40).

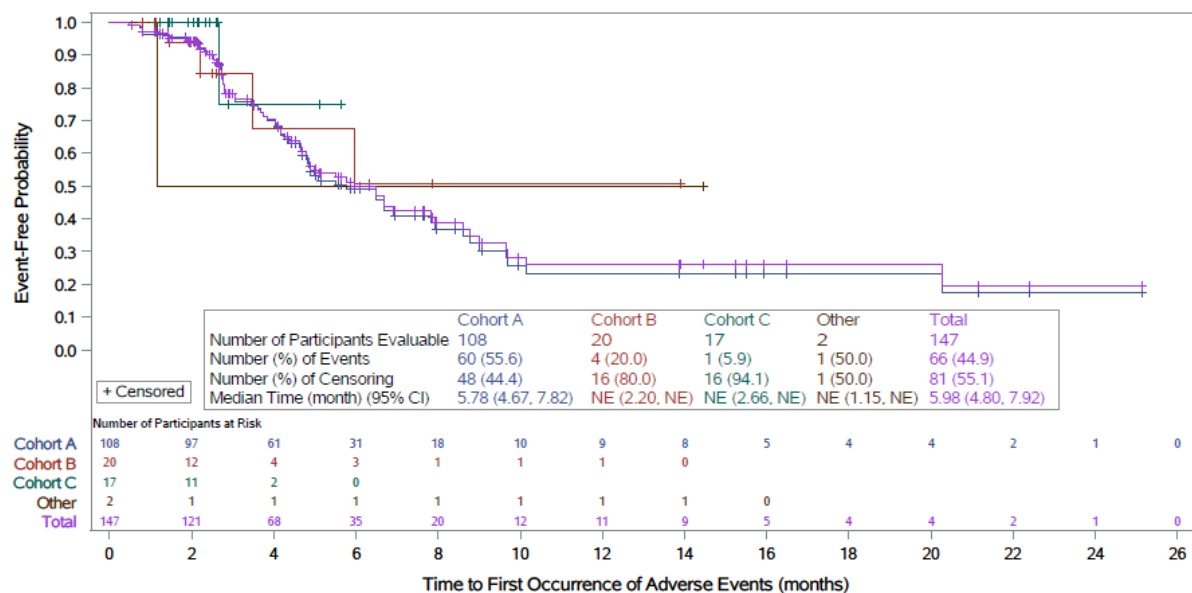


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Abbildung 4.5.2



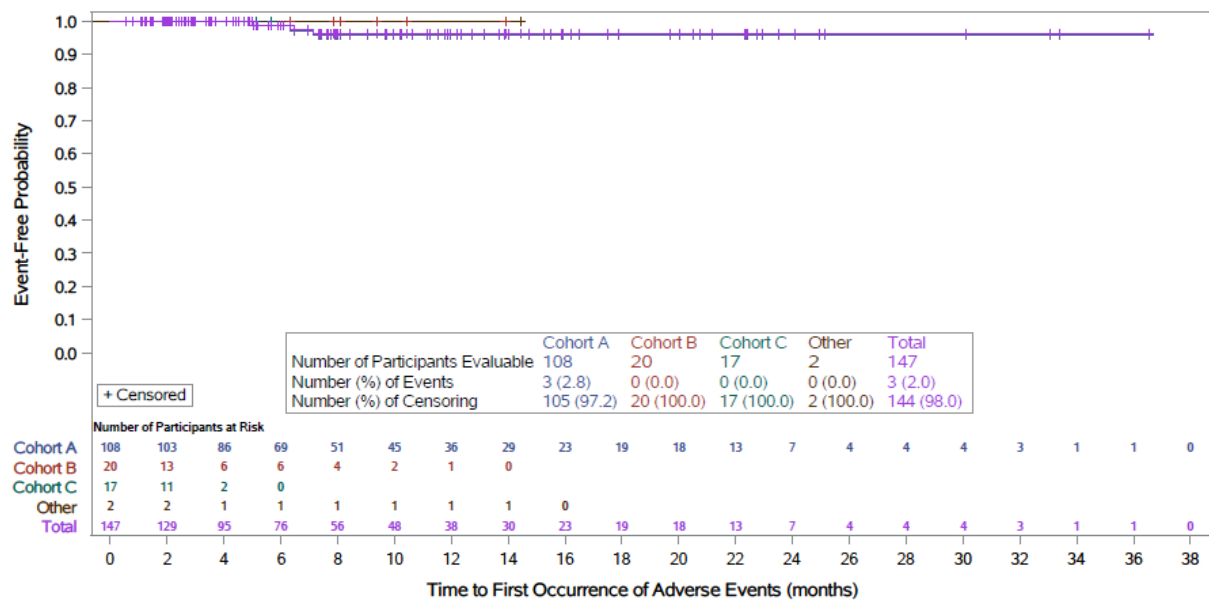


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Nageltoxizität von  $\geq$  Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.6

### Hyperphosphatämie

Eine Hyperphosphatämie geht einher mit der Pharmakologie des FGFR-Hemmers Pemigatinib. Zum Management dieser zu erwartenden Nebenwirkungen wurden im Studienprotokoll Behandlungsempfehlungen spezifiziert, die eine phosphatarme Ernährung, Phosphatbindungstherapie, phosphaturische Substanzen und / oder Dosisunterbrechung oder Reduktion umfassten (siehe Studienprotokoll FIGHT-202 Abschnitt 5.4.3).

In der Gesamtpopulation wurden als Hyperphosphatämie klassifizierte TEAEs in 60,3 % der Probanden bis zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 gemeldet. Keine der UEs war von Grad 3 oder höher, wurde als SUE eingestuft oder führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 2 Probanden (1,4 %) führte die Hyperphosphatämie zur Dosis-Unterbrechung und in einem Probanden (0,7 %) zur Dosis-Reduktion.

Der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten TEAE der Hyperphosphatämie betrug 15 Tage (0,49 Monate; 95 % KI 0,26, 1,54). Die hierzu angefertigte Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-41 dargestellt.

Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 wurden in 60,5 % der Probanden als Hyperphosphatämie klassifizierte TEAEs gemeldet. Damit veränderte sich die Inzidenz dieses

TEAEs im Vergleich zum initialen Datenschnitt kaum. Weiterhin wurde keines dieser Ereignisse als CTCAE-Grad 3 oder höher, als SUE eingestuft oder führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 2 Probanden (1,4 %) führte die Hyperphosphatämie zur Dosis-Unterbrechung und in einem Probanden (0,7 %) zur Dosis-Reduktion.

Der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten TEAE der Hyperphosphatämie zum Datenschnitt vom 07. April 2020 betrug 15 Tage (0,49 Monate; 95 % KI 0,26, 0,69). Die hierzu angefertigte Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-42 dargestellt.

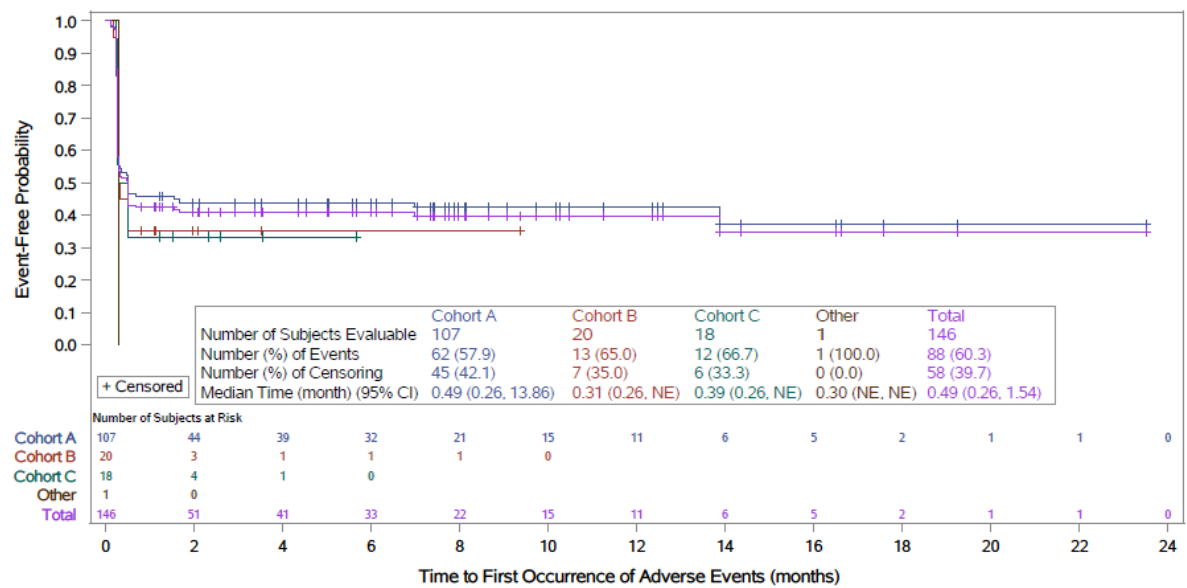


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Hyperphosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.3

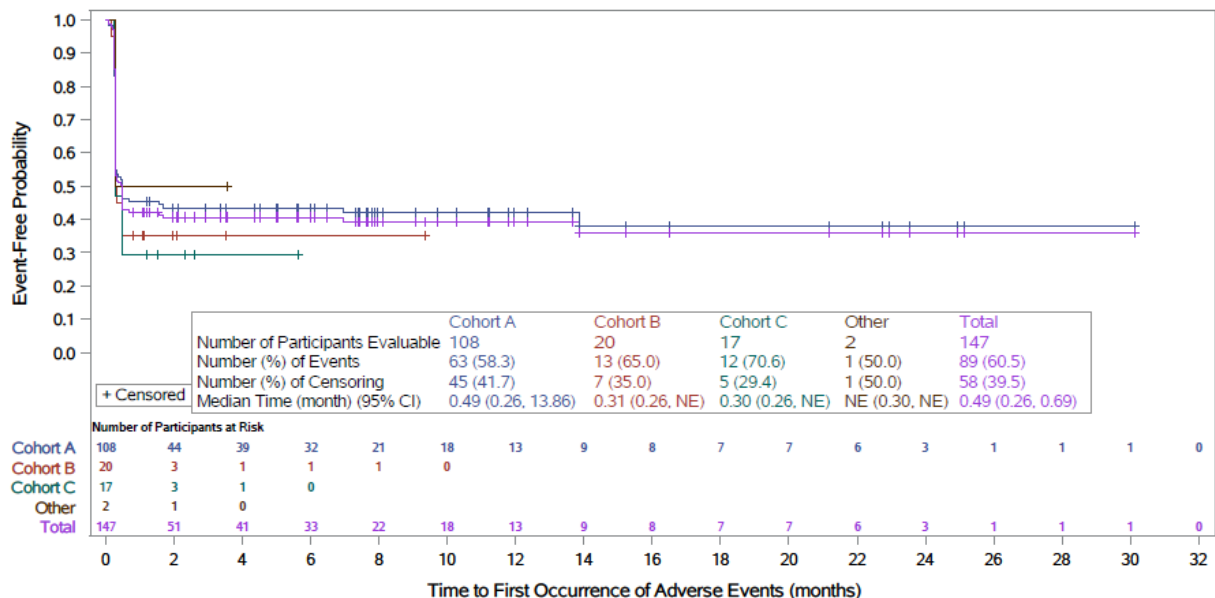


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevanten TEAE Hyperphosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Abbildung 4.5.3

### *Hypophosphatämie*

Eine schwerwiegende Hypophosphatämie kann sich klinisch mit Verwirrung, Anfällen, fokalen neurologischen Befunden Herzversagen, Atemversagen, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie präsentieren [64-66].

In der Studienpopulation der Studie FIGHT-202 wurden zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 in 22,6 % der Probanden TEAEs der Hypophosphatämie berichtet. In 12,3 % der Probanden lag der Schweregrad  $\geq$  Grad 3 vor. Ein klinisches Review identifizierte 2 Probanden mit potenziellen Folgeerkrankungen:

- Ein Proband aus Kohorte A hatte 2 Grad 3 TEAEs der Hypophosphatämie an Tag 251 und Tag 274, die innerhalb von 3 Tagen nach Beginn aufgelöst waren. Der Serumphosphat-Spiegel zu Beginn lag bei 1,7 mg/dL (untere Normalgrenze: 2,2 mg/dL). An Tag 259 hatte der Proband ein TEAE Sinusbrachykardie (Grad 1) ohne Anzeichen oder Symptomen von Herzversagen. Der Serumphosphatgehalt lag innerhalb des Normalbereichs an diesem Tag. Das Ereignis der Sinusbrachykardie löste sich ohne Folgeerscheinungen an Tag 309 auf.
- Ein Proband aus Kohorte A hatte ein Grad 3 TEAE der Hypophosphatämie und Grad 3 TEAEs der Hyponatriämie (schwerwiegend), Grad 2 Anfälle und Grad 3 Dehydrierung an Tag 81 mit einem Serumphosphatspiegel zwischen 2,1 bis 3,6 mg/dL (untere Normalgrenze: 2,2 mg/dL). Das TEAE der Hypophosphatämie löste sich an Tag 84 auf.

Alle anderen Ereignisse von Grad 3 oder höher der Hypophosphatämie waren hauptsächlich Laborbefunde und nicht assoziiert mit klinisch relevanten Anzeichen oder Symptomen. Keine der weiteren TEAEs waren schwerwiegend, führten zum Studienabbruch oder zur Dosisreduktion. In 1,4 % der Fälle führte dieses TEAE zur Dosisunterbrechung.

Die Kaplan-Meier-Diagramme für die klinisch relevanten UEs der Hypophosphatämie und  $\geq$  Grad 3 UEs der Hypophosphatämie sind in Abbildung 4-44 und Abbildung 4-44 dargestellt.

Mit dem 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 wurde das TEAE Hypophosphatämie in 23,8 % der Probanden gemeldet. In 14,3 % der Probanden wurde das TEAE als Grad 3 oder höher eingestuft. Keines der Ereignisse der Hypophosphatämie wurde als SUE eingestuft, führte zum Studienabbruch oder zur Dosisreduktion. In 1,4 % der Probanden musste die Studienmedikation TEAE-bedingt unterbrochen werden. Die Kaplan-Meier-Diagramme für die

klinisch relevanten UEs der Hypophosphatämie und  $\geq$  Grad 3 UEs der Hypophosphatämie zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 sind in Abbildung 4-46 und Abbildung 4-47 dargestellt.

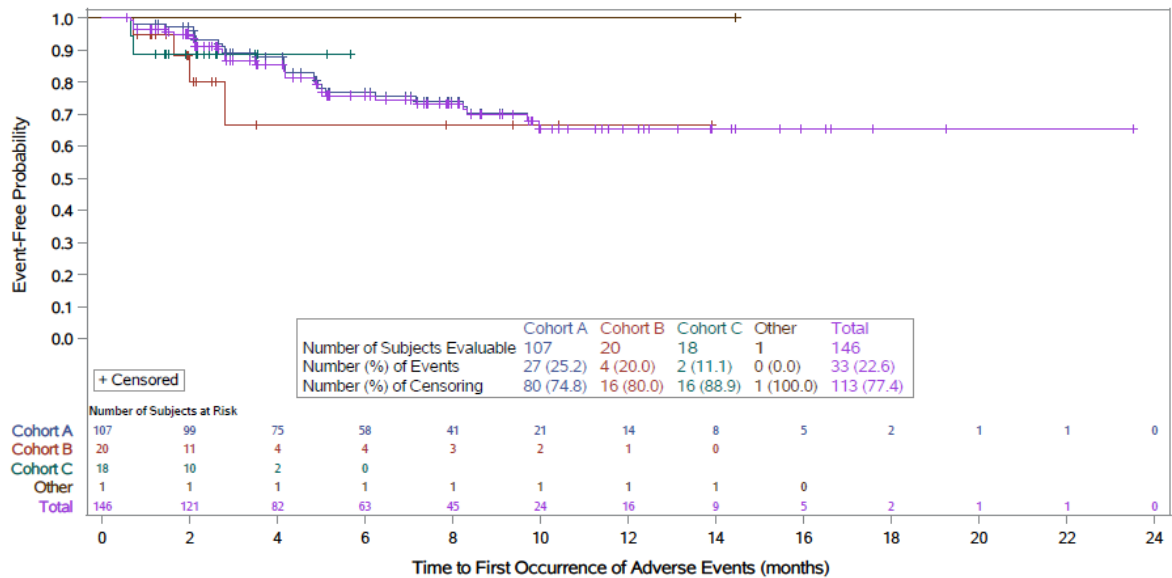


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.4

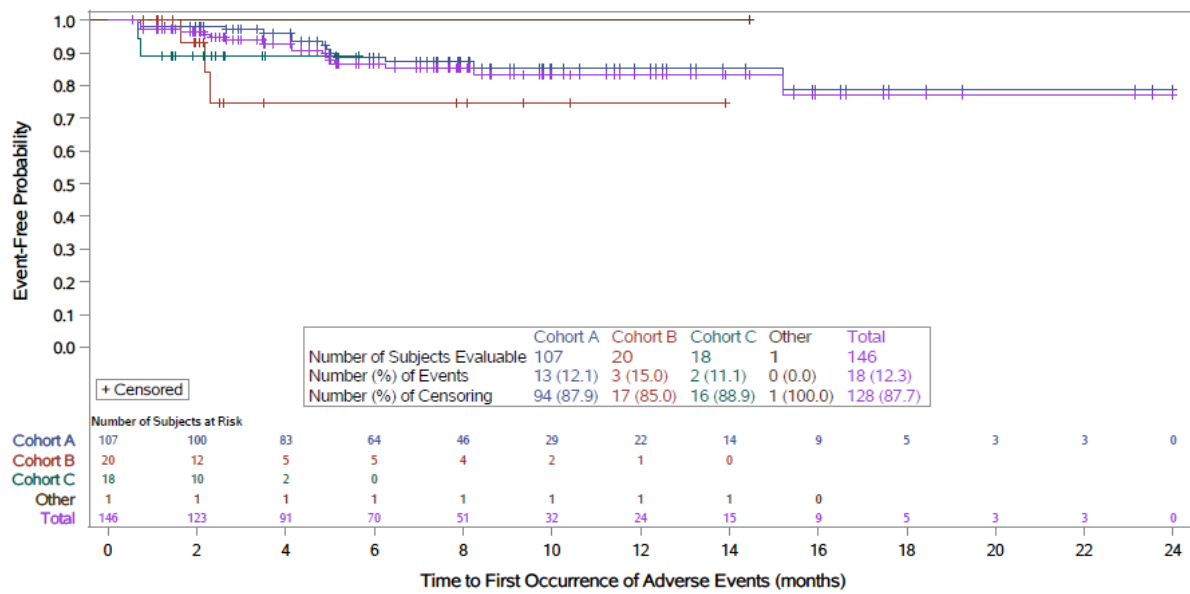


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie von  $\geq$  Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.7

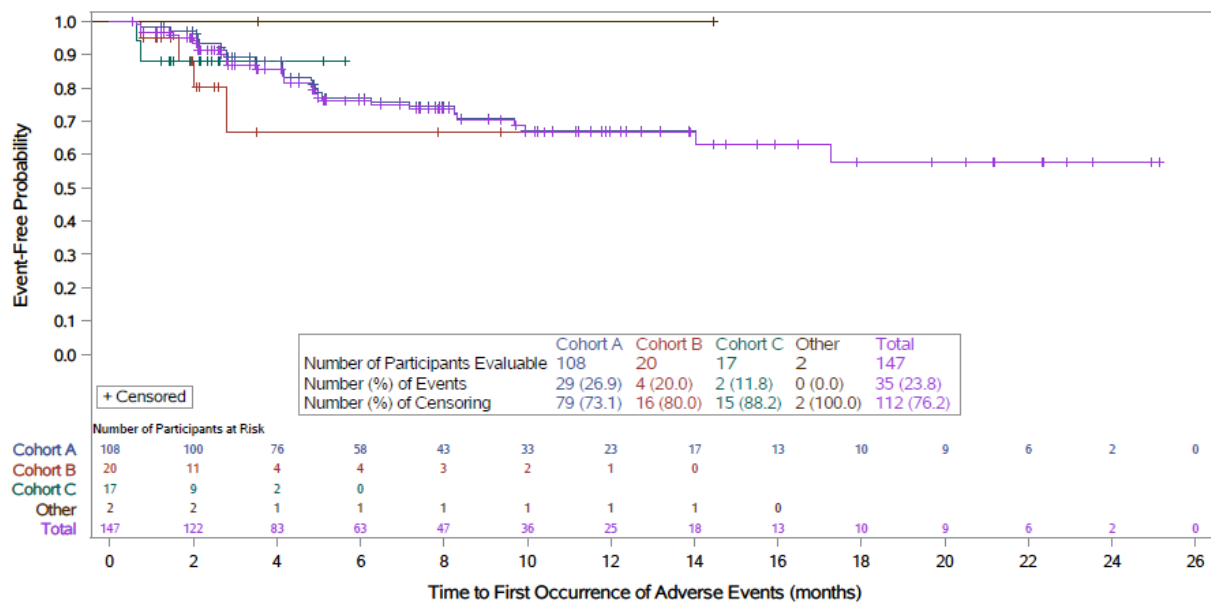


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Abbildung 4.5.4

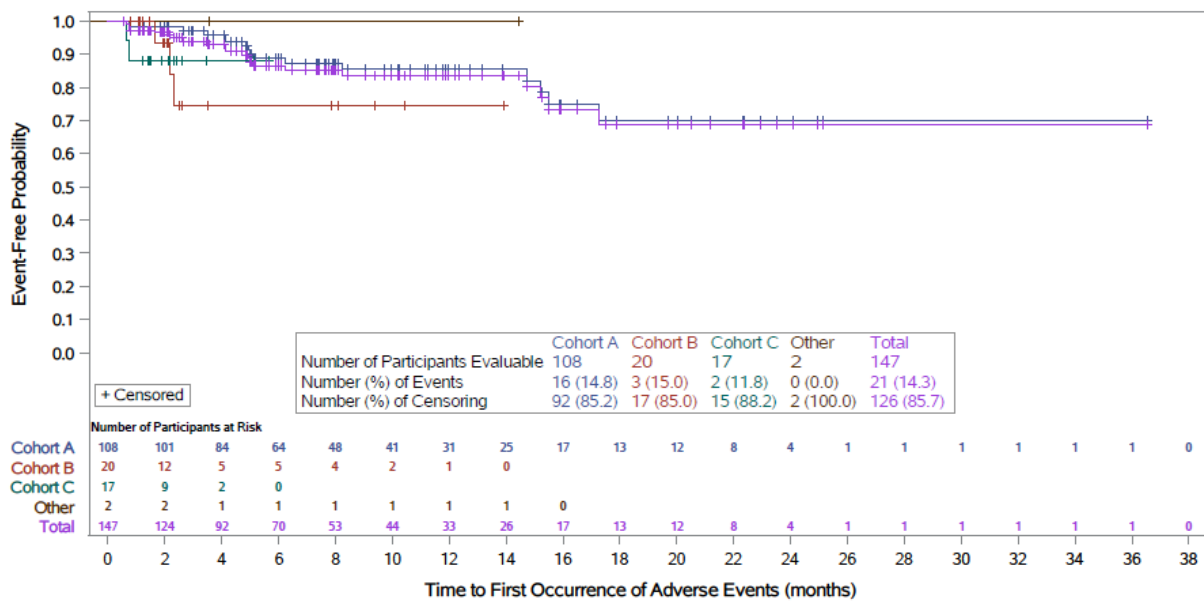


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE Hypophosphatämie von  $\geq$  Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Abbildung 4.5.7

### Seröse Netzhautablösung

Eine seröse Netzhautablösung bezeichnet eine Flüssigkeitsansammlung in einem virtuellen Raum, dem so genannten subretinalen Raum - der sich zwischen den Photorezeptoren der Netzhaut und dem apikalen retinalen Pigmentepithel befindet - und zur Ablösung des Photorezeptor-Außensegments vom apikalen retinalen Pigmentepithel ohne Entzündungszeichen führt. Der Mechanismus beinhaltet gewöhnlich eine unzulängliche innere und/oder äußere Netzhautbarriere oder einen Defekt auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels, der zu einer veränderten Homöostase im subretinalen Raum führt. Der Prototyp einer idiopathischen serösen Netzhautablösung ist die zentrale seröse Chorioretinopathie. Bei der zentralen serösen Chorioretinopathie bestimmen Lage und Ausmaß der Anomalien, ob sie subklinisch auftreten oder, was häufiger vorkommt als schmerzloses verschwommenes Sehen, Verzerrung der Bilder und/oder das Auftreten einer Gesichtsfeldstörung. Eine seröse Netzhautabhebung wird häufig bei MEK- und MAPK-Inhibitoren berichtet und teilweise auch als MEK-Inhibitor-assoziierte Retinopathie bezeichnet. Der/die Mechanismus(en), durch den/die die Hemmung von MEK- und MAPK-Signalwegen die subretinale Flüssigkeit erzeugen und wie die MEK-Inhibitor-assoziierte Retinopathie sich von der zentralen serösen Chorioretinopathie unterscheidet, muss noch geklärt werden. Es gibt



gute Evidenz für eine Wechselwirkung des MAPK-Signalwegs mit der Aufrechterhaltung der äußeren Netzhautbarriere und/oder der phagozytischen, immunologischen und/oder Pumpenfunktion des retinalen Pigmentepithels [67]. Die FGFR-Inhibition könnte zu einer ähnlichen Beeinträchtigung der Integrität der äußeren Netzhautbarriere und/oder der Funktion des Netzhautpigmentepithel führen, da FGFR2 in der Netzhaut exprimiert wird und für die Funktion der retinalen Pigmentepithelzellen wichtig ist [68]. Während der gesamten Studie wurden spezifische Sicherheitsbewertungen zur Überwachung auf okulare Toxizität durchgeführt.

Aus der Studie wurden bis zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 von 6 Probanden (4,1 %) TEAEs der serösen Netzhautablösung gemeldet. Die Mehrzahl der Ereignisse (5/6) waren vom Schweregrad 1 oder 2. Ein Proband (0,7 %) hatte ein Grad 3 Ereignis, welches zur Unterbrechung der Studienmedikation führte.

- Der Proband mit Grad 3 seröser Netzhautablösung im rechten Auge hatte eine Anamnese mit Alters-bedingter Makuladegeneration seit 10 Jahren, intermittierender Augeneintrübung, Myopie und verschwommenem Sehen. Das TEAE trat an Tag 290 auf. Die Studienmedikation wurde unterbrochen und eine korrigierende Operation an Tag 294 durchgeführt. Zusätzlich wurde mit Prednisolon und Tobradex® behandelt. Spaltlampen- und Fundusuntersuchungen am Tag 295 waren normal. Das Ereignis der Netzhautablösung löste sich mit den Folgeerscheinungen am Tag 310 auf. Die Verabreichung von Pemigatinib wurde am Tag 314 fortgeführt. Der Prüfer betrachtete das Ereignis als wahre (d.h. Traktion oder rhegmatogene) Netzhautablösung, die nicht mit Pemigatinib in Verbindung stand.

Keine der Ereignisse der serösen Netzhautablösung führt zur Dosisreduktion oder Studienabbruch.

Die Kaplan-Meier-Diagramme zum ersten TEAE seröse Netzhautablösung und zum ersten TEAE von  $\geq$  Grad 3 seröse Netzhautablösung sind in Abbildung 4-47 und Abbildung 4-48 dargestellt.

Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 wurde von 7 Probanden (4,8 %) das klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung gemeldet. Weiterhin war die Mehrzahl der Ereignisse von CTCAE-Grad 1 oder 2. Keines der neu gemeldeten TEAEs der serösen Netzhautablösung wurde als SUE eingestuft, führte zum Studienabbruch oder zur Dosis-Reduktion. In 1,4 % der Probanden führte dieses TEAE zu einer Unterbrechung der Studienmedikation.

Die Kaplan-Meier-Diagramme zum ersten TEAE seröse Netzhautablösung und zum ersten TEAE von  $\geq$  Grad 3 seröse Netzhautablösung sind in Abbildung 4-49 und Abbildung 4-50 dargestellt.



Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.1

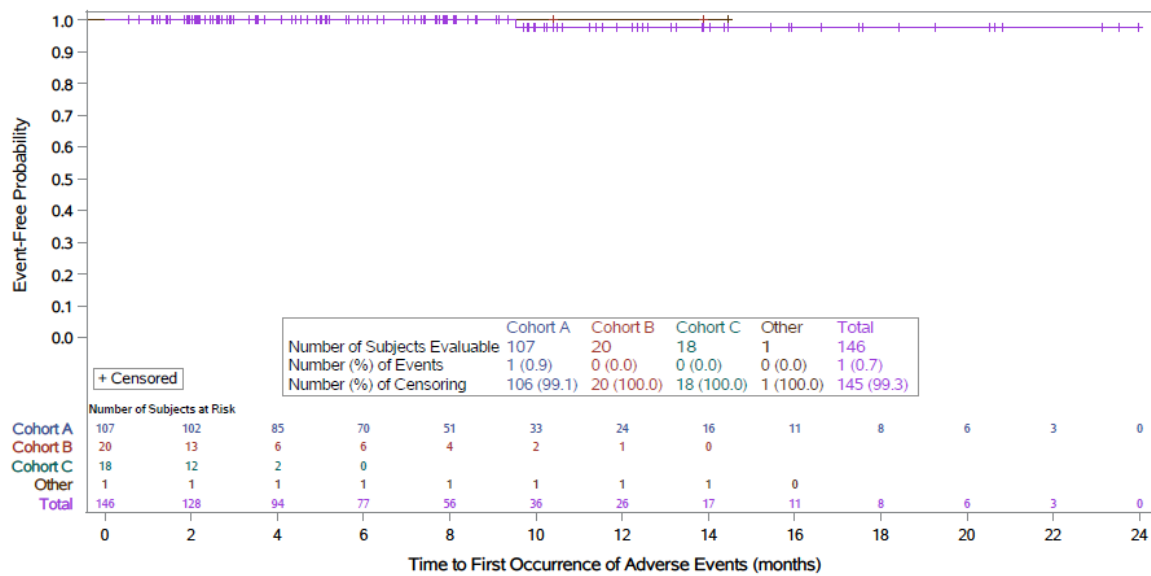


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung von  $\geq$  Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.5.5

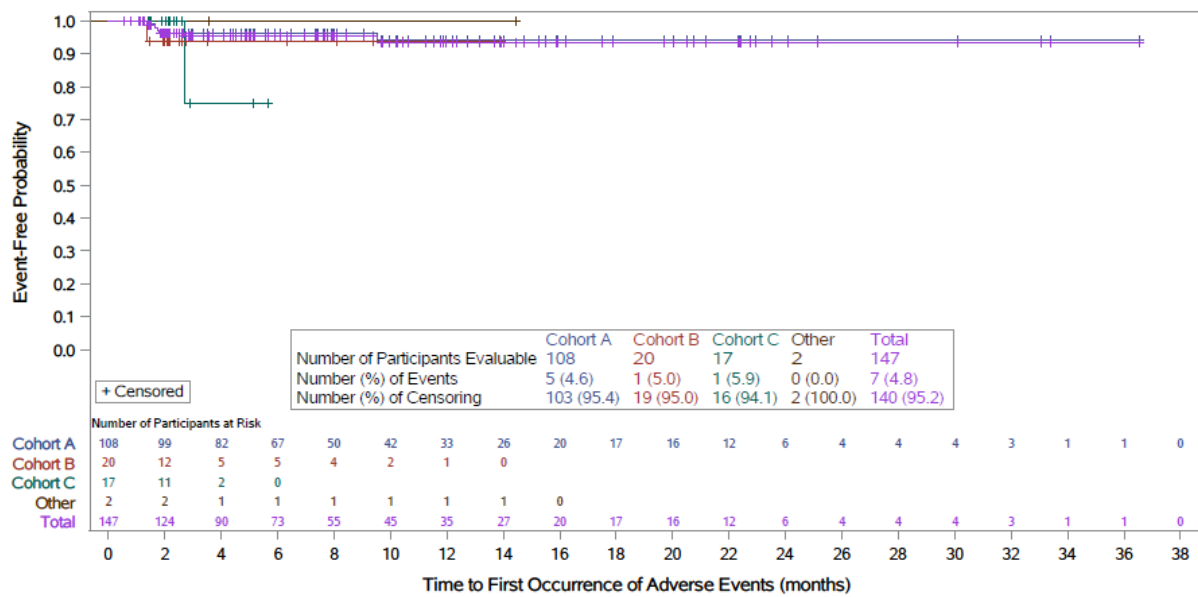


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Abbildung 4.5.1

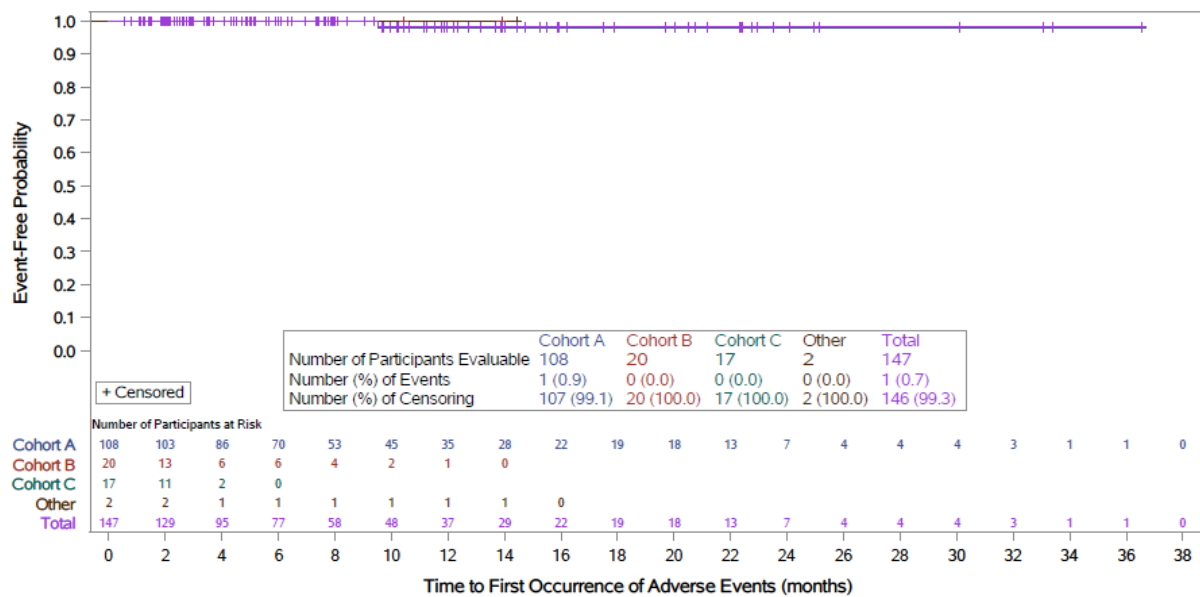


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten Ereignis des klinisch relevante TEAE seröse Netzhautablösung von  $\geq$  Grad 3, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 07. April 2020.

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

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Abbildung 4.5.5

### Weitere Augenerkrankungen

Im SOK Augenerkrankungen wurden zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 in mehr als 5 % der Fälle die Ereignisse Trockenes Auge (25,3 %), Trichiose (8,2 %), punktierte Keratitis (6,2 %) und Wachstum der Wimpern (5,5 %) gemeldet. Die Mehrzahl der TEAEs war vom Schweregrad 1 oder 2. Zu den  $\geq$  Grad 3 TEAEs zählten trockenes Auge, Netzhautarterien-Verschluss, Keratitis und verschwommenes Sehen in jeweils einem Probanden. Es traten keine Grad 4 UEs in diesem SOK auf (siehe Tabelle 4-97). Zu den schweren UEs in dem SOK Augenerkrankungen mit Grad 2 gehörten nicht-arterielle ischämische Neuropathie (PT optische ischämische Neuropathie) und die zuvor genannte Grad 3 Netzhautarterien-Verschluss in jeweils einem Probanden. In beiden Probanden wurden die UEs vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit Pemigatinib stehend bewertet:

- Ein Proband der Kohorte A mit Alkoholmissbrauch, okulärer Migräne, Übergewicht, systolischem Herzgeräusch und peripherer Neuropathie hat ein schweres UE der optischen ischämischen Neuropathie (nicht-arteriell, Grad 2) im linken Auge mit Beginn an Tag 56. Eine Fundusuntersuchung an diesem Tag zeigte einen geschwollenen Sehnerv. Pemigatinib wurde unverändert verabreicht und das UE mit Acetylsalicylsäure behandelt. Der Proband

brach die Behandlung an Tag 405 aufgrund von einer Progression der Erkrankung ab. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht in Verbindung stehend mit Pemigatinib bewertet.

- Ein Proband der Kohorte B mit anhaltender Anamnese einer alters-bedingten Makuladegeneration und gleichzeitig auftretende nicht zusammenhängende Ereignisse einer Lungenembolie (Beginn an Tag 41) und einer tiefen Venenthrombose (Beginn an Tag 58) hatte ein schweres TEAE des Netzhautarterien-Verschluss (Grad 3) im rechten Auge mit Beginn an Tag 167. Die Behandlung mit Pemigatinib wurde aufgrund eines nicht im Zusammenhang auftretenden TEAE eines embolischen zerebralen Infarktes an Tag 174. Der Netzhautarterien-Verschluss wurde mit Timolol Maleat behandelt. Das Ereignis war bis zum Tod des Probanden nicht aufgelöst und wurde vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Die Ereignisse Trockenes Auge und Keratitis führten in jeweils einem Probanden zur Dosisreduktion. Es traten keine SUEs im SOK Augenerkrankungen auf und keine anderen Ereignisse in diesem SOK, außer die zuvor beschriebenen, die zum Studienabbruch führten. Lediglich 1 Ereignis (Riss des retinalen Pigmentepithels bei einem Probanden) führte zur Dosisreduktion.

Zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020 wurden im SOK Augenerkrankungen weiterhin in mehr als 5 % der Fälle die Ereignisse Trockenes Auge (27,9 %), Trichiose (6,8 %), punktierte Keratitis (6,1 %) und Wachstum der Wimpern (5,4 %) gemeldet. Die meisten TEAEs war vom geringen Schweregrad 1 oder 2. Zu den  $\geq$  Grad 3 TEAEs zählten Katarakt (1,4 %), trockenes Auge, Netzhautarterien-Verschluss, Keratitis und verschwommenes Sehen (jeweils 0,7 %). Es traten keine Grad 4 UEs unter dieser SOK auf (siehe Tabelle 4-98).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse von klinischer Bedeutung aus Studie FIGHT-202 zum 1. Datenschnitt (22. März 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus								
	Kohorte A (N = 107)	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 18)	Un- determiniert (N = 1)	Total (N = 146)				
Probanden mit UE...n (%) PT	Alle Grade	Alle Grade	Alle Grade	Alle Grade	Alle Grade	Grad 1	Grad 2	Grad 3	≥ Grad 3
<b>Nageltoxizität</b>	56 (52,3)	4 (20,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	62 (42,5)				3 (2,1)
Nagelverfärbung	12 (11,2)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	14 (9,6)	13 (8,9)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Onychomadese	13 (12,1)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,6)	9 (6,2)	5 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onycholyse	10 (9,3)	2 (10,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	13 (8,9)	9 (6,2)	4 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nageldystrophie	10 (9,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,5)	8 (5,5)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paronychie	9 (8,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)	5 (3,4)	4 (2,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
Onychoklasie	9 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,2)	7 (4,8)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
Nagelerkrankung	5 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,4)	3 (2,1)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
Onychomykose	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nagelrillen	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nageltoxizität	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nagelhypertrophie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nagelinfektion	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onychalgie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hyperphosphatämie</b>	62 (57,9)	13 (65,0)	12 (66,7)	1 (100,0)	88 (60,3)				0
Hyperphosphatämie	59 (55,1)	13 (65,0)	12 (66,7)	1 (100,0)	85 (58,2)	63 (43,2)	22 (15,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Phosphatspiegel im Blut erhöht	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	3 (2,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hypophosphatämie</b>	27 (25,2)	4 (20,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	33 (22,6)				18 (12,3)
Hypophosphatämie	26 (24,3)	4 (20,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	32 (21,9)	8 (5,5)	6 (4,1)	18 (12,3)	18 (12,3)
Phosphatspiegel im Blut verringert	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Seröse Netzhautablösung</b>	4 (3,7)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	6 (4,1)				1 (0,7)
Seröse Netzhautablösung	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Chorioretinalfalten	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chorioretinale Narbe	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Makulopathie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retinale Verdickung	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Subretinale Flüssigkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Weitere Augenerkrankungen</b>									
Trockenes Auge	34 (31,8)	1 (5,0)	1 (5,6)	1 (100,0)	37 (25,3)	30 (20,5)	6 (4,1)	1 (0,7)	1 (0,7)
Trichiose	10 (9,3)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)	9 (6,2)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Punktierte Keratitis	7 (6,5)	1 (5,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	9 (6,2)	8 (5,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wachstum der Wimpern	8 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,5)	8 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tränenfluss erhöht	6 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,1)	6 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Okulare Hyperämie	6 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,1)	6 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blepharitis	5 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,4)	3 (2,1)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenschmerzen	5 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,4)	5 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glaskörpertrübungen	4 (3,7)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,4)	5 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Katarakt	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	4 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Keratitis	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	4 (2,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verschwommenes Sehen	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Trichomegalie	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	3 (2,1)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Visuelle Einschränkung	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitreöse Ablösung	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckreiz am Auge	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pinguecula	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chalazion	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivale Hämorrhagie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Konjunktivitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhauterkrankung	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene altersbedingte Makula-Degeneration	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Episkleritis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenausfluss	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenirritation	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenlid Ödem	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glaukom	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie-Auge	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lentikulare Trübungen	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enger vorderer Kammerwinkel	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Drusen am Sehnervenkopf	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Optische ischämische Neuropathie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periorbitales Ödem	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photopsie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Presbyopie	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retinale arterielle Okklusion	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Riss des retinalen Pigmentepithels	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Superiore limbische Keratokonjunktivitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ulzerative Keratitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Visuelle Schärfe vermindert	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitreöse Degeneration	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis

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: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabellen 3.2.2, 3.2.4, 3.2.5, 3.2.19, 3.2.20

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse von klinischer Bedeutung aus Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt (07. April 2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus								
	Kohorte A (N = 108) <sup>1</sup>	Kohorte B (N = 20)	Kohorte C (N = 17) <sup>1</sup>	Un- determiniert (N = 2) <sup>1</sup>	Total (N = 147) <sup>1</sup>				
Probanden mit UE...n (%) PT	Alle Grade	Alle Grade	Alle Grade	Alle Grade	Alle Grade	Grad 1	Grad 2	Grad 3	≥ Grad 3
<b>Nageltoxizität</b>	60 (55,6)	4 (20,0)	1 (5,9)	1 (50,0)	66 (44,9)				3 (2,0)
Nagelverfärbung	12 (11,1)	1 (5,0)	0 (0,00)	1 (50,0)	14 (9,5)	13 (8,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Onychomadese	13 (12,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,5)	8 (5,4)	6 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onycholyse	10 (9,3)	2 (10,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	13 (8,8)	9 (6,1)	4 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nageldystrophie	11 (10,2)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,2)	7 (4,8)	5 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paronychie	9 (8,3)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (6,8)	5 (3,4)	4 (2,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
Onychoklasie	9 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,1)	7 (4,8)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
Nagelerkrankung	6 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 ( )	3 (2,0)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)
Onychomykose	5 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,4)	3 (2,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nagelrillen	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nageltoxizität	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nagelinfektion	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nagelhypertrophie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onychalgie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hyperphosphatämie</b>	63 (58,3)	13 (65,0)	12 (70,6)	1 (50,0)	89 (60,5)				
Hyperphosphatämie	60 (55,6)	13 (65,0)	12 (70,6)	1 (50,0)	86 (58,5)	64 (43,5)	22 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Phosphatspiegel im Blut erhöht	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	3 (2,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hypophosphatämie</b>	29 (26,9)	4 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	35 (23,8)				21 (14,3)
Hypophosphatämie	28 (25,9)	4 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	34 (23,1)	8 (5,4)	5 (3,4)	21 (14,3)	21 (14,3)
Phosphatspiegel im Blut verringert	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Seröse Netzhautablösung</b>	5 (4,6)	1 (5,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	7 (4,8)				1 (0,7)
Seröse Netzhautablösung	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Chorioretinalfalten	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chorioretinale Narbe	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Makulopathie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retinale Verdickung	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ablösung des retinalen Pigmentepithels	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Subretinale Flüssigkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Weitere Augenerkrankungen</b>									
Trockenes Auge	38 (35,2)	1 (5,0)	1 (5,9)	1 (50,0)	41 (27,9)	33 (22,4)	7 (4,8)	1 (0,7)	1 (0,7)
Trichiose	11 (10,2)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (8,8)	10 (6,8)	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Punktierte Keratitis	8 (7,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	10 (6,8)	9 (6,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wachstum der Wimpern	8 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,4)	8 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tränenfluss erhöht	7 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,8)	7 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Katarakt	7 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,8)	4 (2,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	2 (1,4)
Okulare Hyperämie	6 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,1)	6 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenschmerzen	6 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,1)	6 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blepharitis	5 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,4)	3 (2,1)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Glaskörpertrübungen	5 (4,6)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,1)	6 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommenes Sehen	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	3 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Katarakt, subkapsulär	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Keratitis	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	4 (2,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
Trichomegalie	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Visuelle Einschränkung	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitreöse Ablösung	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckreiz am Auge	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pinguecula	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photopsie	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Veränderte visuelle Tiefenwahrnehmung	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chalazion	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivale Hämorrhagie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivale Hyperämie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Konjunktivitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhauterkrankung	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene altersbedingte Makula-Degeneration	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Episkleritis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sklerale Hämorrhagie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenausfluss	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankung	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Augenirritation	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenlid Ödem	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glaukom	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie-Auge	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lentikulare Trübungen	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enger vorderer Kammerwinkel	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Drusen am Sehnervenkopf	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Optische ischämische Neuropathie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periorbitales Ödem	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Presbyopie	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retinale arterielle Okklusion	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Superiore limbische Keratokonjunktivitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ulzerative Keratitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Veränderungen der Wimpern	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Visuelle Schärfe vermindert	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitreöse Degeneration	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitreöse Hämorrhagie	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

n = Patienten mit Ereignis; N = Patienten gesamt; PT = Preferred Term; QD = einmal täglich, SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; UE = Unerwünschtes Ereignis

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: Die Probanden wurden unter einmal unter jeder im MedDRA-System erfassten Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

<sup>1</sup> 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.

Quelle: CSR Addendum 2 FIGHT-202 Tabellen 3.2.2, 3.2.5, 3.2.19, 3.2.20; Zusätzliche Analysen Datenschnitt vom 07. April 2020 Tabelle 3.2.4

Zusammenfassend ergeben sich unter Therapie mit Pemigatinib keine relevanten Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Nebenwirkungen. Über alle Kohorten hinweg war Hyperphosphatämie mit einer Inzidenz von 60 % die häufigste Nebenwirkung. Weitere häufig auftretende UEs umfassten Alopezie, Diarrhöe, Fatigue und Dysgeusie. Hinsichtlich der Nebenwirkungen Diarrhöe, Fatigue und Dysgeusie (Schmeckstörung) wurde in der Bewertung der HRQoL keine signifikante Veränderung während der Einnahme von Pemigatinib in den Domänen Diarrhöe, Fatigue und Appetitverlust durch die Probanden berichtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7).

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, da FGFR1 in der Phosphat-Homöostase via eines Feedback-Mechanismus zusammen mit FGF23, 1,25(OH)2D3, und des Parathyroid Hormons involviert ist [15, 16]. 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 [16].

#### 4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen, **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen, Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile,*

Im SAP wurden Subgruppen-Analysen wie folgt präspezifiziert:

##### Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ORR

Subgruppen werden auf der Grundlage der folgenden Subjektmerkmale und Basisvariablen für diejenigen Subjekte gebildet, deren Daten verfügbar sind:

- Alterskategorie (< 65 Jahre vs. 65-< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)
- Ausgangswert der ECOG-Performance (0 vs. 1/2)



- Metastatische Erkrankung vorhanden (ja vs. nein)
- Linien der vorherigen Therapie (1 Linie vs. 2 Linien vs.  $\geq 3$  Linien)
- Hat eine frühere Platinbehandlung erhalten (ja vs. nein)
- Grad der Nierenschädigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)
- Grad der Leberfunktionsbeeinträchtigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse nach der Variable *FGFR2*-Rearrangement-Partner durchgeführt

- *FGFR2*-Rearrangement-Partner *BICCI* vs. andere *FGFR2*-Rearrangement-Partner

Es wurde im SAP festgelegt, dass der primäre Endpunkt für die Subgruppen zusammengefasst wird und für jede Subgruppe ein Forest Plot des ORR und seiner 95 %-igen KI erstellt wird.

#### Subgruppenanalysen für sekundäre Endpunkte

- PFS: Das progressionsfreie Überleben für die Kohorte A wird für jede Untergruppe analysiert, wie für den primären Endpunkt dargestellt, mit Ausnahme der Nieren- und Leberschädigung. Wenn in jeder Subgruppe genügend Probanden vorhanden sind, werden Forest-Plots mit medianer PFS und deren 95 %-igem KI für jede Subgruppe zur Verfügung gestellt.
- DoR: Eine Subgruppenanalyse der DoR für die Kohorte A wird für den Grad der Nierenschädigung und für den Grad der Leberschädigung durchgeführt, wenn in jeder Subgruppe genügend Responder vorhanden sind.

Entsprechend der Anforderungen in dieser Vorlage (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) wurden für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen in der Kohorte A post-hoc mit den im SAP präspezifizierten Subgruppen durchgeführt:

- Unerwünschte Ereignisse

Für die Subgruppen-Analysen des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse werden, nach den Vorgaben unter Abschnitt 4.3.1.3.2 ausgeführt, ausschließlich Ergebnisse präsentiert, die mindestens 10 Probanden pro Subgruppe umfassen und mindestens 10 Ereignisse in einer der binären Subgruppe aufgetreten sind.

Für die Kohorten B und C wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Gruppengröße der Kohorten zu gering ausfällt, um adäquate Analysen durchzuführen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-99 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-Performance	Stadium	Anzahl vorheriger Therapielinien	vorherige Platinbehandlung	Grad der Nierenschädigung	Grad der Leberschädigung	FGFR2-Rearrangement-Partner
<b>ORR</b>										
FIGHT-202 <sup>1</sup>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
<b>PFS</b>										
FIGHT-202 <sup>1</sup>	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.	○
<b>DoR</b>										
FIGHT-202 <sup>1</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●	n.d.
<b>UEs</b>										
FIGHT-202 <sup>1</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse, n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, <sup>1</sup> Kohorte A der Studie FIGHT-202										

Stellen Sie anschließend in Tabelle die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat, Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein, Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht, Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert, Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Kohorte A zum initialen Datenschnitt dargestellt; Für die Subgruppen nach Alter waren in der präspezifizierten Subgruppe  $\geq 75$  Jahre für die Endpunkte ORR, PFS und unerwünschte Ereignisse weniger als 10 Probanden eingeschlossen. Daher werden die Analysen nach Alter nicht präsentiert. Eine Subgruppenanalyse für die Kohorten B und C wird aus diesem Grund ebenso nicht als sinnvoll erachtet und wurde nicht durchgeführt.

#### **4.3.2.3.4.1 Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – ORR**

Für die ORR wurden basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population für die Kohorte A Subgruppenanalysen in den angegebenen a priori definierten Subgruppen zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen sind in Tabelle 4-100 bis Tabelle 4-108 dargestellt. Wie aus den nachfolgend dargestellten Tabellen und der Abbildung 4-51 ersichtlich, besteht keine Effektmodifikation durch eine Subgruppe. Innerhalb jeder Subgruppe überschneiden sich die 95 % KIs der komplementären Teilnehmergruppe. Ein numerischer Unterschied wurde bei der Analyse der Subgruppen nach Region zwischen der übrigen Welt und der Gesamtgruppe der Kohorte A festgestellt mit ORR = 18,2 (95 % KI 2,21, 51,78) vs. 35,5 % (95 % KI 26,50, 45,3), was möglicherweise auf die geringe Anzahl von Teilnehmern in der Subgruppe Rest der Welt (n = 11) zurückzuführen sein könnte. In den weiteren Subgruppen ist aufgrund der Überlappung der KIs der komplementären Teilnehmergruppen keine Effektmodifikation durch eine Subgruppe erkennbar.

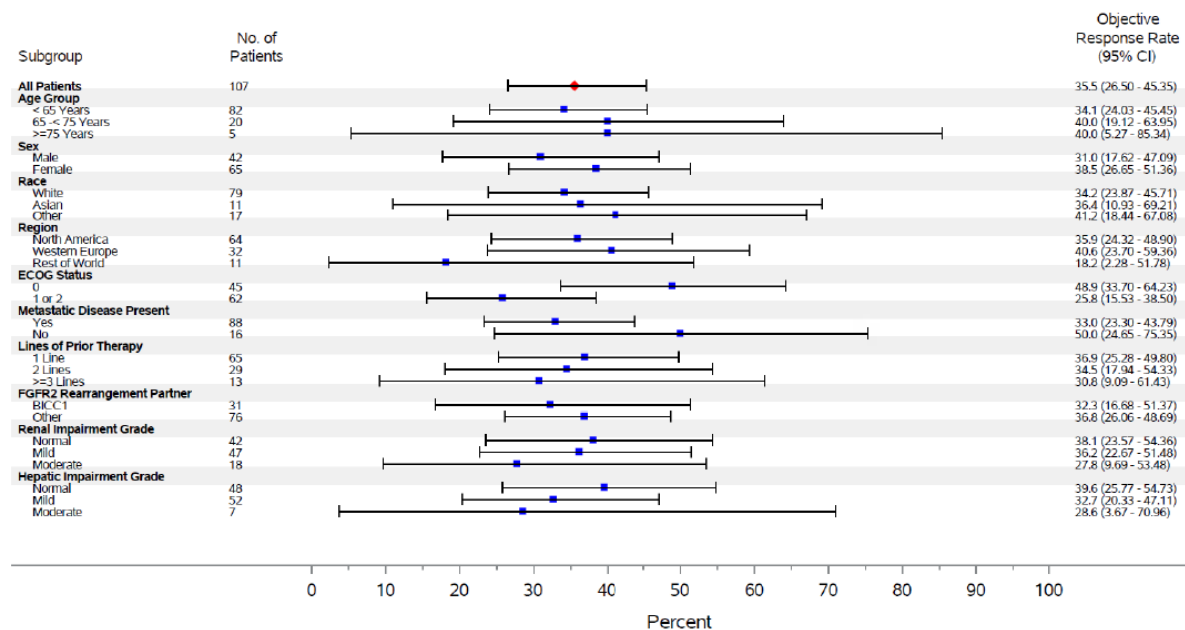


Abbildung 4-51: Objektive Ansprechrate (ORR) auf der Grundlage der IRC-Bewertung nach RECIST v1.1 nach Subgruppe (Kohorte A, Efficacy Evaluable Population)

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 8

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Geschlecht aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)	
	Männer (N = 42)	Frauen (N = 65)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	13 (31,0)	25 (38,5)
95 % KI <sup>2</sup>	17,62 - 47,09	26,65 - 51,36
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigte CR	0 (0,0)	3 (4,6)
Bestätigte PR	13 (31,0)	22 (33,8)
Stabile Erkrankung	21 (50,0)	29 (44,6)
Progression	6 (14,3)	10 (15,4)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	2 (4,8)	1 (1,5)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)

<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben.  
<sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.  
<sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).

Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem *FGF/FGFR*-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.

CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall;  
PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.2

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Region aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A ( <i>FGFR2</i> -Rearrangements)		
	Nordamerika (N = 42)	Westeuropa (N = 32)	Rest der Welt (N = 11)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	23 (35,9)	13 (40,6)	2 (18,2)
95 % KI <sup>2</sup>	24,32 - 48,90	23,70 - 59,36	2,28 - 51,78
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			
Bestätigte CR	2 (3,1)	1 (3,1)	0 (0,0)
Bestätigte PR	21 (32,8)	12 (37,5)	2 (18,2)
Stabile Erkrankung	30 (46,9)	15 (46,9)	5 (45,5)
Progression	9 (14,1)	4 (12,5)	3 (27,3)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	2 (3,1)	0 (0,0)	1 (9,1)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben. <sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet. <sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).  Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem <i>FGF/FGFR</i> -Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.  CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich  Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.3			

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Baseline ECOG-Performance Status aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)	
	ECOG = 0 (N = 45)	ECOG = 1 oder 2 (N = 62)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	22 (48,9)	16 (25,8)
95 % KI <sup>2</sup>	33,70 - 64,23	15,53 - 38,50
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigte CR	2 (4,4)	1 (1,6)
Bestätigte PR	20 (44,4)	15 (24,2)
Stabile Erkrankung	16 (35,6)	34 (54,8)
Progression	6 (13,3)	10 (16,1)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	1 (2,2)	2 (3,2)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)
<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben. <sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet. <sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).  Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.  CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich  Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.4		

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach An-/Abwesenheit metastasierte Erkrankung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)	
	Metastasierte Erkrankung = Nein (N = 16)	Metastasierte Erkrankung = Ja (N = 88)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	8 (50,0)	29 (33,0)
95 % KI <sup>2</sup>	24,65 - 75,35	23,30 - 43,79
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigte CR	1 (6,3)	2 (2,3)

Bestätigte PR	7 (43,8)	27 (30,7)
Stabile Erkrankung	8 (50,0)	42 (47,7)
Progression	0 (0,0)	15 (17,0)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	0 (0,0)	2 (2,3)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)

<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben.

<sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.

<sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).

Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem *FGF/FGFR*-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.

CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall;  
PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.5

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Linien der vorherigen Therapien aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	1 vorherige Linie Therapie (N = 65)	2 vorherige Linien Therapie (N = 32)	≥ 3 vorherige Linien Therapie (N = 13)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	24 (36,9)	10 (34,5)	4 (30,8)
95 % KI <sup>2</sup>	25,28 - 49,80	17,94 - 54,33	9,09 - 61,43
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			
Bestätigte CR	1 (1,5)	2 (6,9)	0 (0,0)
Bestätigte PR	23 (35,4)	8 (27,6)	4 (30,8)
Stabile Erkrankung	28 (43,1)	14 (48,3)	8 (61,5)
Progression	12 (18,5)	3 (10,3)	1 (7,7)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	1 (1,5)	2 (6,9)	0 (0,0)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben. <sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet. <sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).  Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem <i>FGF/FGFR</i> -Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.  CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich  Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.6			



Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach FGFR2-Rearrangement-Partner aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)	
	FGFR2 Rearrangement Partner - BICC1 (n = 31)	FGFR2 Rearrangement Partner - Andere (n = 76)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	10 (32,3)	28 (36,8)
95 % KI <sup>2</sup>	16,68 - 51,37	26,06 - 48,69
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigte CR	0 (0,0)	3 (3,9)
Bestätigte PR	10 (32,3)	25 (32,9)
Stabile Erkrankung	12 (38,7)	38 (50,0)
Progression	7 (22,6)	9 (11,8)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	2 (6,5)	1 (1,3)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)
<p><sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben.</p> <p><sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.</p> <p><sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).</p> <p>Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem FGF/FGFR-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.</p> <p>CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.7</p>		

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Grad der Nierenschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	Grad der Nierenschädigung - Normal (N = 42)	Grad der Nierenschädigung - Mild (N = 47)	Grad der Nierenschädigung - Moderat (N = 18)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	16 (38,1)	17 (36,2)	5 (27,8)
95 % KI <sup>2</sup>	23,57 - 54,36	22,67 - 51,48	9,69 - 53,48
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			
Bestätigte CR	1 (2,4)	2 (4,3)	0 (0,0)
Bestätigte PR	15 (35,7)	15 (31,9)	5 (27,8)
Stabile Erkrankung	16 (38,1)	22 (46,8)	12 (66,7)
Progression	9 (21,4)	6 (12,8)	1 (5,6)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	1 (2,4)	2 (4,3)	0 (0,0)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben. <sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet. <sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).  Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem <i>FGF/FGFR</i> -Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.  CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich  Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.8			

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Grad der Leberschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	Grad der Leberschädigung - Normal (N = 48)	Grad der Leberschädigung - Mild (N = 52)	Grad der Leberschädigung - Moderat (N = 7)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	19 (39,6)	17 (32,7)	2 (28,6)
95 % KI <sup>2</sup>	25,77 – 54,73	20,33 – 47,11	3,67 - 70,96
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			
Bestätigte CR	3 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bestätigte PR	16 (33,3)	17 (32,7)	2 (28,6)
Stabile Erkrankung	20 (41,7)	26 (50,0)	4 (57,1)
Progression	9 (18,8)	7 (13,5)	0 (0,0)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	0 (0,0)	2 (3,8)	1 (14,3)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben. <sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet. <sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).  Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem <i>FGF/FGFR</i> -Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.  CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich  Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.9			

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR nach Ethnie aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

FIGHT-202 Variable	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	Weiß (N = 79)	Asiatisch (N = 11)	Andere (N = 17)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Objektives Ansprechen <sup>1</sup> , n (%)	27 (34,2)	4 (36,4)	7 (41,2)
95 % KI <sup>2</sup>	23,87 - 45,71	10,93 - 69,21	18,44 - 67,08
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bestätigte CR	2 (2,5)	1 (9,1)	0 (0,0)
Bestätigte PR	25 (31,6)	3 (27,3)	7 (41,2)
Stabile Erkrankung	38 (48,1)	4 (36,4)	8 (47,1)
Progression	12 (15,2)	2 (18,2)	2 (11,8)
Nicht ermittelbar <sup>3</sup>	2 (2,5)	1 (9,1)	0 (0,0)
Nicht bewertet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

<sup>1</sup> Diejenigen Studienteilnehmer, die gemäß RECIST v1.1 die beste Gesamtantwort mit vollständiger oder teilweiser Antwort haben.

<sup>2</sup> Das KI wurde auf der Grundlage der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.

<sup>3</sup> Die Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung wurde aufgrund des Abbruchs der Studie nicht durchgeführt (2 Teilnehmer) oder wurde vor dem Mindestintervall von 39 Tagen für die Beurteilung einer stabilen Erkrankung durchgeführt (1 Teilnehmer).

Hinweis: Die Zuweisung der Kohorte basiert auf dem *FGF/FGFR*-Status des Tumors aus dem zentralen Genomik-Labor.

CR = vollständiges Ansprechen; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KI = Konfidenzintervall; PP = Per-Protocol; PR = partielles Ansprechen; QD = 1x täglich

Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.10

#### 4.3.2.3.4.2 Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – DoR

Für die DoR wurden basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population für die Kohorte A Subgruppenanalysen in der angegebenen a priori definierten Subgruppe „Grad der Nierenschädigung“ und „Grad der Leberschädigung“ mit den Daten zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen sind in Abbildung 4-52 und Tabelle 4-109 sowie Tabelle 4-110 dargestellt. Innerhalb jeder Subgruppe überschneiden sich die 95 % KIs der komplementären Teilnehmergruppe. Daher sind keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen zu verzeichnen.

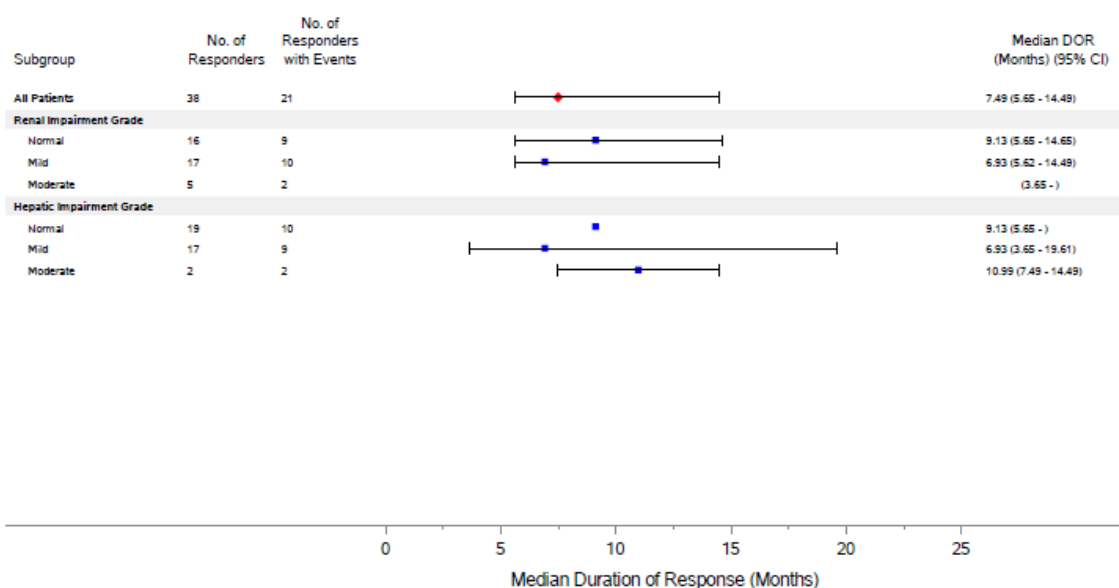


Abbildung 4-52: Duration of Response nach Subgruppe Grad der Nierenschädigung und Grad der Leberschädigung (Kohorte A, Efficacy Evaluable Population)

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 4.3.4

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes DoR nach Grad der Nierenschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

Studie <b>FIGHT-202</b>	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	Grad der Nierenschädigung - Normal (N = 42)	Grad der Nierenschädigung - Mild (N = 47)	Grad der Nierenschädigung - Moderat (N = 18)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit bestätigtem objektiven Ansprechen	16	17	5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	9 (56,3)	10 (58,8)	2 (40,0)
Progression	9 (56,3)	9 (52,9)	2 (40,0)
Tod	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	7 (43,8)	7 (41,2)	3 (60,0)
Mediane DoR (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	9,13 (5,65, 14,65)	6,93 (5,62, 14,49)	NE (3,65, NE)
KM-Schätzer (95 % KI) der DoR			
3 Monaten	100,0 (100,0, 100,0)	100,0 (100,0, 100,0)	100,0 (100,0, 100,0)
6 Monaten	76,0 (42,2, 91,6)	65,5 (35,1, 84,3)	53,3 (6,8, 86,3)
9 Monaten	56,3 (23,6, 79,5)	41,0 (15,4, 65,3)	NE (NE, NE)
12 Monaten	45,0 (15,1, 71,4)	30,7 (8,5, 56,8)	NE (NE, NE)
<p>DoR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer;            QD = einmal täglich</p> <p>Hinweise: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.</p> <p><sup>1</sup> Das 95 %-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.8 und 2.2.5.1</p>			

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse des Endpunktes DoR nach Grad der Leberschädigung aus Studie FIGHT-202 (Efficacy-Evaluable-Population, Kohorte A)

Studie <b>FIGHT-202</b>	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	Grad der Leberschädigung - Normal (N = 48)	Grad der Leberschädigung - Mild (N = 47)	Grad der Leberschädigung - Moderat (N = 18)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit bestätigtem objektiven Ansprechen	19 (39,6)	17 (32,7)	2 (28,6)
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	10 (52,6)	9 (52,9)	2 (100,0)
Progression	10 (52,6)	8 (47,1)	2 (100,0)
Tod	0	1 (5,9)	0
Anzahl (%) der zensierten Probanden	9 (47,4)	8 (47,1)	0
Mediane DoR (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	9,13 (5,65, NE)	6,93 (3,65, 19,61)	10,99 (7,49, 14,49)
KM-Schätzer (95 % KI) der DoR			
3 Monaten	100,0 (100,0, 100,0)	100,0 (100,0, 100,0)	100,0 (100,0, 100,0)
6 Monaten	71,0 (43,3, 86,9)	61,0 (28,8, 82,1)	100,0 (100,0, 100,0)
9 Monaten	57,4 (30,2, 77,2)	33,9 (6,7, 64,8)	50,0 (0,6, 91,0)
12 Monaten	39,3 (14,4, 63,8)	33,9 (6,7, 64,8)	50,0 (0,6, 91,0)
DoR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich			
Hinweise: 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; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1 – vollständiges und partielles Ansprechen wurden bestätigt.			
<sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.			
Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.1.3.9 und 2.2.5.2			

#### 4.3.2.3.4.3 Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – PFS

In der Kohorte A war das mediane PFS innerhalb der Subgruppen mit dem PFS der Gesamtgruppe konsistent. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, basierend auf den Subgruppen Geschlecht, Ethnie, Region, ECOG-Status, Vorliegen einer metastasierenden Erkrankung, Linien der vorherigen Therapie und *FGFR2*-Rearrangementpartner sind in Tabelle 4-111 bis Tabelle 4-117 dargestellt. Eine Übersicht der Ergebnisse zu PFS nach Subgruppe der Kohorte A zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 ist in einem Forest-Plot Abbildung 4-53 abgebildet. Die Ergebnisse zeigen, dass die 95 % KI des PFS jeder Gruppe innerhalb der Subgruppen die 95 % KI aller Teilnehmer der Kohorte A überlappten mit einem PFS von 6,93 Monaten (95 % KI 6,18, 9,59) (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Innerhalb jeder Subgruppe überlappten die 95 % KIs der komplementären Gruppen. Damit ist kein Subgruppeneffekt für den Endpunkt PFS zu erkennen.

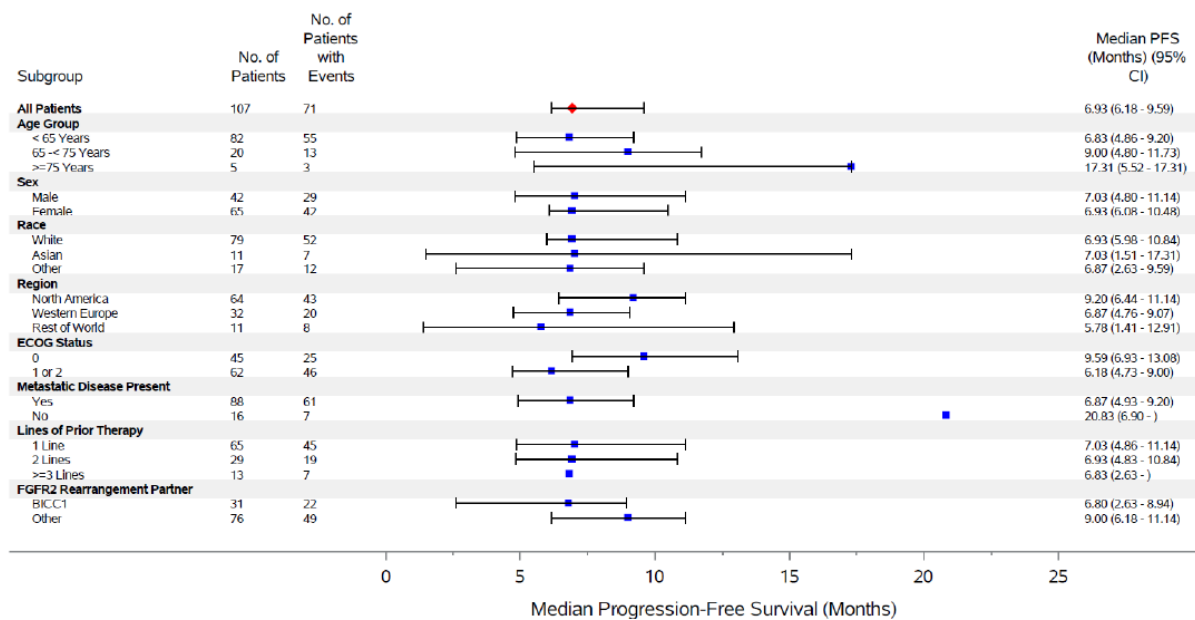


Abbildung 4-53: Progressionsfreies Überleben auf der Grundlage der IRC-Bewertung nach Subgruppe (Kohorte A, Efficacy Evaluable Population)

Quelle: CSR FIGHT-202 Abbildung 9



Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Geschlecht aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A ( <i>FGFR2</i> -Rearrangements)	
	Männer (N = 42)	Frauen (N = 65)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	29 (69,0)	42 (64,6)
Progression	25 (59,5)	38 (58,5)
Tod	4 (9,5)	4 (6,2)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	13 (31,0)	23 (35,4)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	7,03 (4,80, 11,14)	6,93 (6,08, 10,48)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS		
3 Monaten	77,5 (61,2, 87,6)	79,7 (67,6, 87,7)
6 Monaten	59,0 (42,0, 72,6)	63,4 (50,2, 74,0)
9 Monaten	39,9 (23,6, 55,7)	48,5 (35,2, 60,6)
12 Monaten	26,6 (12,0, 43,6)	31,8 (18,7, 45,7)
<p>PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1.</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.8.2</p>		

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Region aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie <b>FIGHT-202</b>	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	Nordamerika (N = 64)	Westeuropa (N = 32)	Rest der Welt (N = 11)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	43 (67,2)	20 (62,5)	8 (72,7)
Progression	36 (56,3)	20 (62,5)	7 (63,6)
Tod	7 (10,9)	0 (0,0)	1 (9,1)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	21 (32,8)	12 (37,5)	3 (27,3)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	9,20 (6,44, 11,14)	6,87 (4,76, 9,07)	5,78 (1,41, 12,91)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS			
3 Monaten	79,3 (67,1, 87,4)	80,8 (62,2, 90,9)	70,0 (32,9, 89,2)
6 Monaten	67,8 (54,6, 77,9)	52,8 (33,5, 68,9)	50,0 (18,4, 75,3)
9 Monaten	52,8 (39,1, 64,7)	35,7 (18,2, 53,6)	30,0 (7,1, 57,8)
12 Monaten	35,7 (22,5, 49,1)	0,0 (NE, NE)	30,0 (7,1, 57,8)
<p>PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer;            QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1.</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.8.3</p>			

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Baseline ECOG-Performance Status aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)	
	Baseline ECOG = 0 (N = 45)	Baseline ECOG = 1 oder 2 (N = 62)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	25 (55,6)	46 (74,2)
Progression	23 (51,1)	40 (64,5)
Tod	2 (4,4)	6 (9,7)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	20 (44,4)	16 (25,8)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	9,59 (6,93, 13,08)	6,18 (4,73, 9,00)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS		
3 Monaten	86,1 (71,6, 93,5)	73,7 (60,8, 83,0)
6 Monaten	76,3 (60,4, 86,5)	51,4 (38,1, 63,3)
9 Monaten	54,1 (36,2, 69,0)	38,4 (25,9, 50,8)
12 Monaten	35,4 (17,7, 53,7)	24,9 (13,5, 38,1)
<p>PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1.</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.8.4</p>		

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach An-/Abwesenheit metastasierte Erkrankung aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)	
	Meastasierte Erkrankung = Nein (N = 16)	Meastasierte Erkrankung = Ja (N = 88)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	7 (43,8)	61 (69,3)
Progression	7 (43,8)	54 (61,4)
Tod	0 (0,0)	7 (8,0)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	9 (56,3)	27 (30,7)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	20,83 (6,90, NE)	6,87 (4,93, 9,20)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS		
3 Monaten	100,0 (100,0, 100,0)	76,5 (65,9, 84,1)
6 Monaten	87,5 (58,6, 96,7)	57,7 (46,3, 67,6)
9 Monaten	58,7 (29,9, 79,1)	43,1 (31,7, 53,9)
12 Monaten	58,7 (29,9, 79,1)	25,0 (14,3, 37,2)
<p>PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1.</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.8.5</p>		

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Linien der vorherigen Therapie aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A (FGFR2-Rearrangements)		
	1 Linie vorheriger Therapie (N = 65)	2 Linien vorheriger Therapie (N = 29)	≥ 3 Linien vorheriger Therapie (N = 13)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	45 (69,2)	19 (65,5)	7 (53,8)
Progression	42 (64,6)	15 (51,7)	6 (46,2)
Tod	3 (4,6)	4 (13,8)	1 (7,7)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	20 (30,8)	10 (34,5)	6 (46,2)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	7,03 (4,86, 11,14)	6,93 (4,83, 10,84)	6,83 (2,63, NE)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS			
3 Monaten	76,8 (64,5, 85,3)	81,5 (61,1, 91,8)	83,3 (48,2, 95,6)
6 Monaten	60,8 (47,7, 71,6)	66,0 (44,7, 80,6)	56,3 (24,4, 79,1)
9 Monaten	46,3 (33,3, 58,4)	41,6 (21,4, 60,7)	45,0 (15,5, 71,0)
12 Monaten	31,0 (18,0, 45,0)	24,9 (8,9, 45,1)	NE (NE, NE)
<p>PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1.</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.8.6</p>			

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach *FGFR2*-Rearrangement-Partner aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus	
	Kohorte A ( <i>FGFR2</i> -Rearrangements)	
	<i>FGFR2</i> Rearrangement Partner - <i>BICC1</i> (N = 31)	<i>FGFR2</i> Rearrangement Partner - Andere (N = 76)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>		
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	22 (71,0)	49 (64,5)
Progression	18 (58,1)	45 (59,2)
Tod	4 (12,9)	4 (5,3)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	9 (29,0)	27 (35,5)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	6,80 (2,63, 8,94)	9,00 (6,18, 11,14)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS		
3 Monaten	64,5 (45,2, 78,5)	85,0 (74,5, 91,4)
6 Monaten	58,1 (39,0, 73,1)	63,1 (50,7, 73,2)
9 Monaten	31,0 (14,9, 48,7)	51,4 (38,7, 62,7)
12 Monaten	24,8 (9,7, 43,5)	31,4 (19,0, 44,7)
<p>PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich</p> <p>Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1.</p> <p><sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.8.7</p>		

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt PFS nach Ethnie aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Evaluable-Population)

Studie FIGHT-202	Pemigatinib 13,5 mg QD, 21-tägiger Zyklus		
	Kohorte A ( <i>FGFR2</i> -Rearrangements)		
	Weiß (N = 79)	Asiatisch (N = 11)	Andere (N = 17)
<b>Datenschnitt 22. März 2019</b>			
Anzahl (%) der Probanden mit Ereignissen	52 (65,8)	7 (63,6)	12 (70,6)
Progression	46 (58,2)	6 (54,5)	11 (64,7)
Tod	6 (7,6)	1 (9,1)	1 (5,9)
Anzahl (%) der zensierten Probanden	27 (34,2)	4 (36,4)	5 (29,4)
Mediane PFS (Monate); 95 % KI <sup>1</sup>	6,93 (5,98, 10,84)	7,03 (1,51, 17,31)	6,87 (2,63, 9,59)
KM-Schätzer (95 % KI) des PFS			
3 Monaten	80,8 (70,1, 87,9)	80,0 (40,9, 94,6)	69,0 (40,8, 85,8)
6 Monaten	61,7 (49,7, 71,6)	60,0 (25,3, 82,7)	62,7 (35,1, 81,3)
9 Monaten	45,8 (33,7, 57,1)	48,0 (16,1, 74,5)	40,7 (16,5, 63,9)
12 Monaten	31,2 (19,2, 43,9)	48,0 (16,1, 74,5)	0,0 (NE, NE)
PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; KM-Schätzer = Kaplan-Meier-Schätzer; QD = einmal täglich Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors. Kohorte A = <i>FGFR2</i> -Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen; Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i> -Veränderungen; Die Daten sind vom IRC nach RECIST v1.1. <sup>1</sup> Das 95%-Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet. Quelle: CSR FIGHT-202 Tabelle 2.2.8.8			

#### 4.3.2.3.4.4 Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen – unerwünschte Ereignisse

Es wurden post-hoc Time-to-First Event Analysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach den à priori definierten Subgruppen für die Kohorte A zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019 durchgeführt. Hierzu wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis für die Gesamtrate der UEs, der SUEs, der  $\geq$  Grad 3 CTCAE Ereignisse analysiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in den nachstehenden Abbildungen präsentiert (Abbildung 4-54 bis Abbildung 4-68). Es werden nach den Vorgaben, wie unter Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben, nur solche Ergebnisse dargestellt, in denen pro binärer Subgruppe mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Insgesamt zeigte sich in keiner der Time-to-Event Analysen ein Einfluss einer der binären Subgruppen auf die Zeit bis zum ersten Ereignis. Die 95 % KIs der medianen Zeit bis zum

Ereignis der jeweiligen komplementären Teilnehmergruppen innerhalb der Subgruppen überschneiden sich. Damit ist keine Effektmodifikation erkennbar.

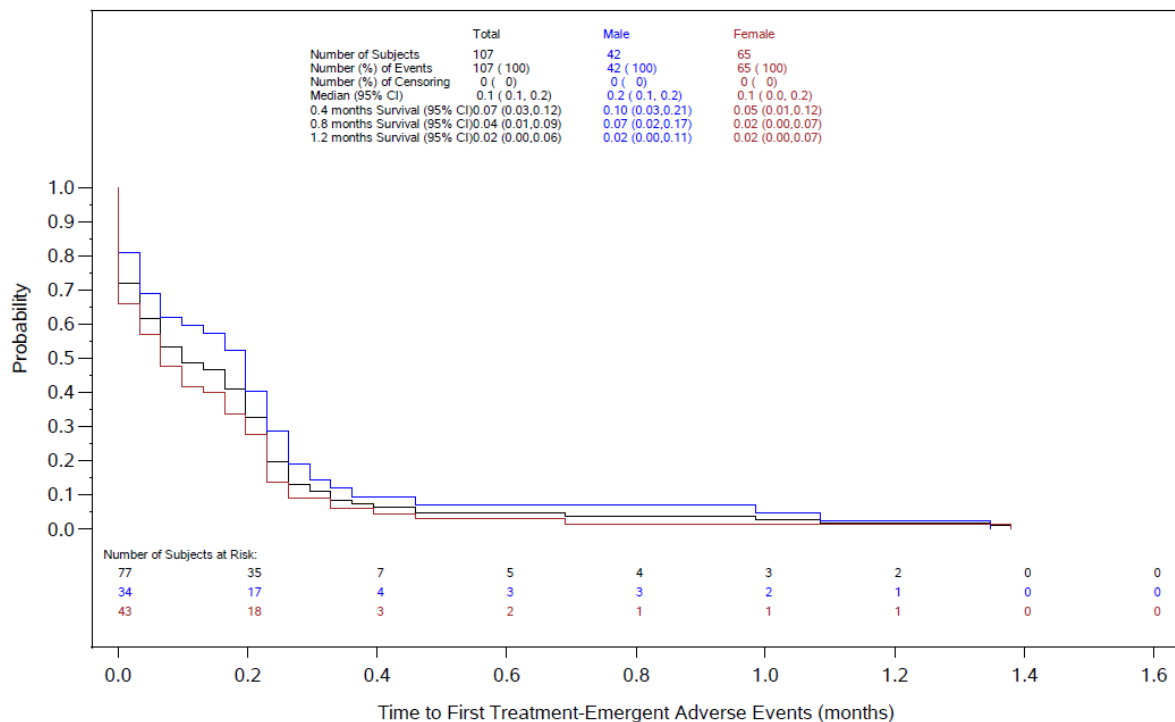


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Alter, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.2



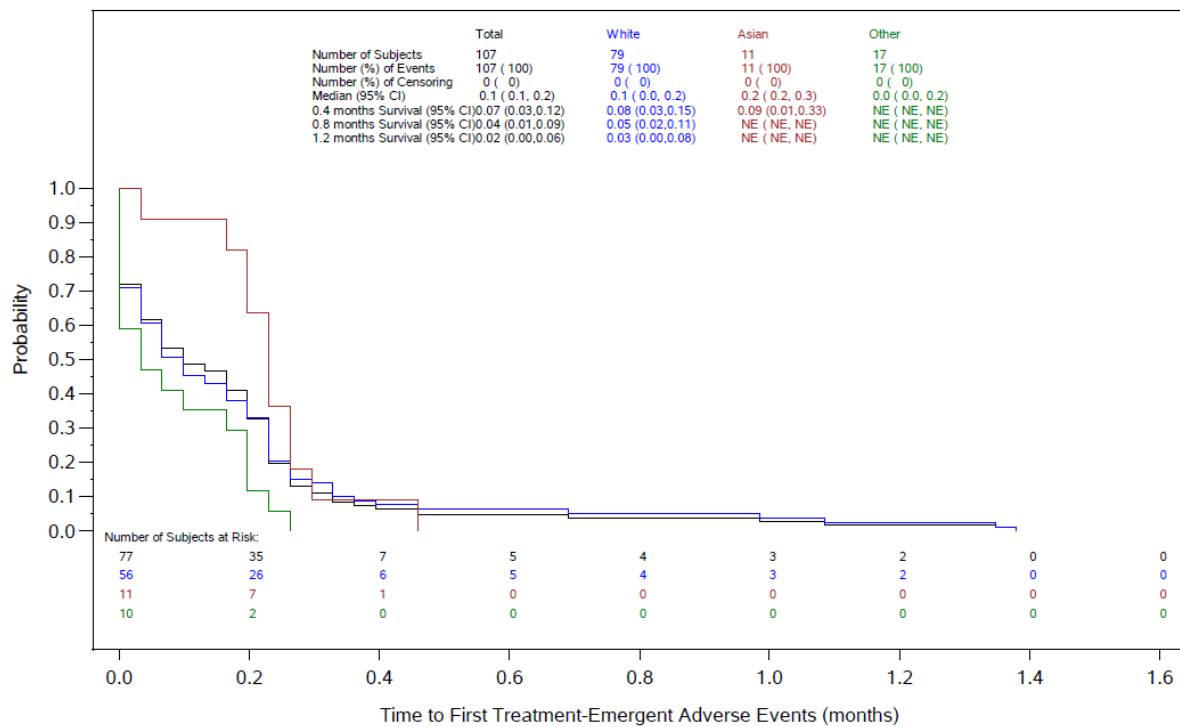


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Ethnie, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.3

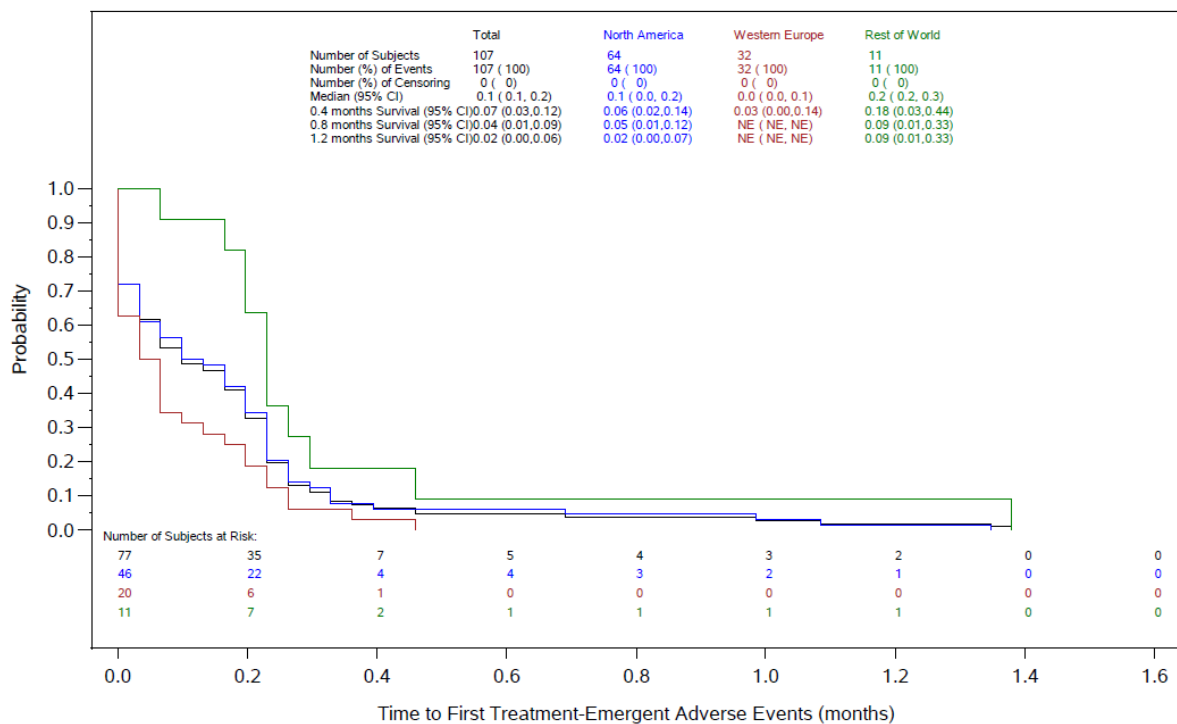


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Region, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.4

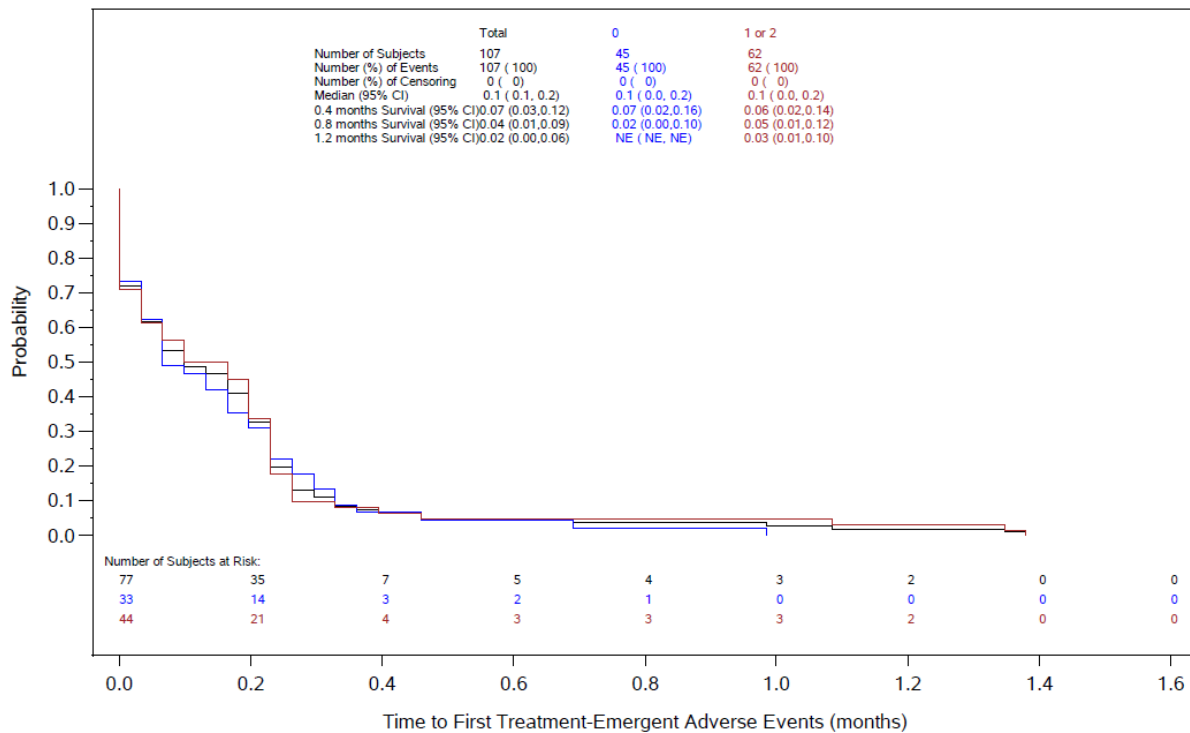


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe ECOG-Status, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.5

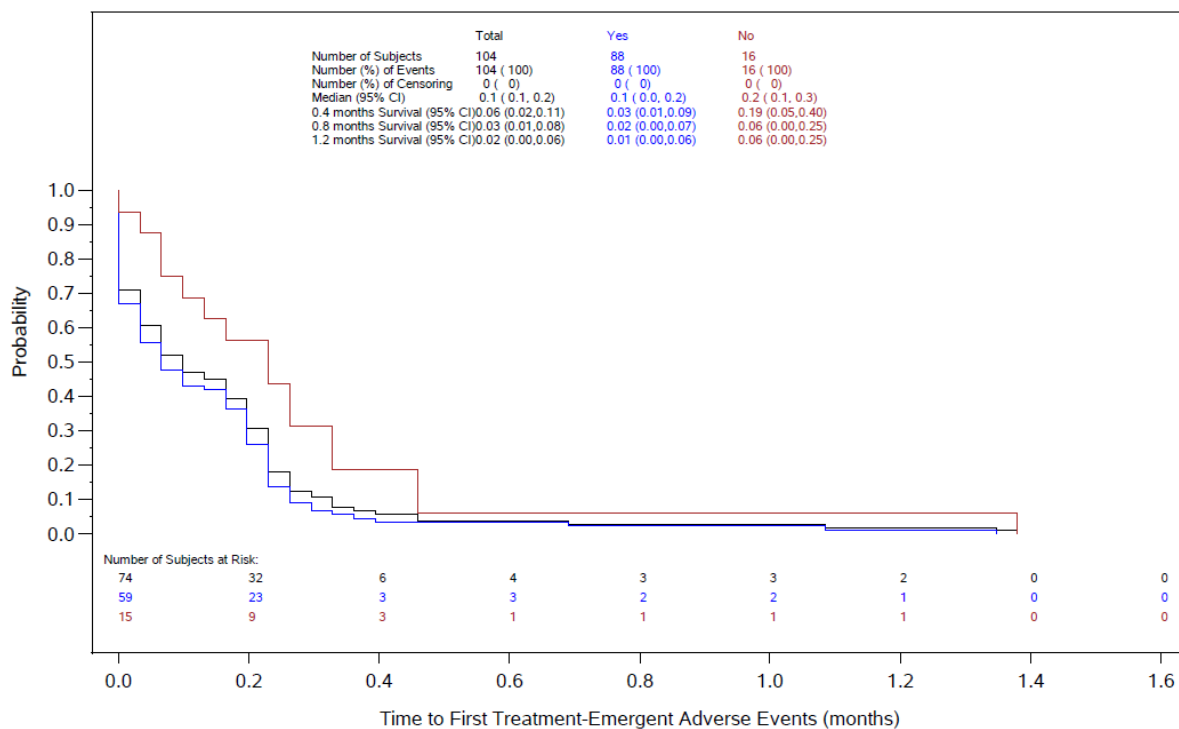


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe An-/Abwesenheit metastasierte Erkrankung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.6

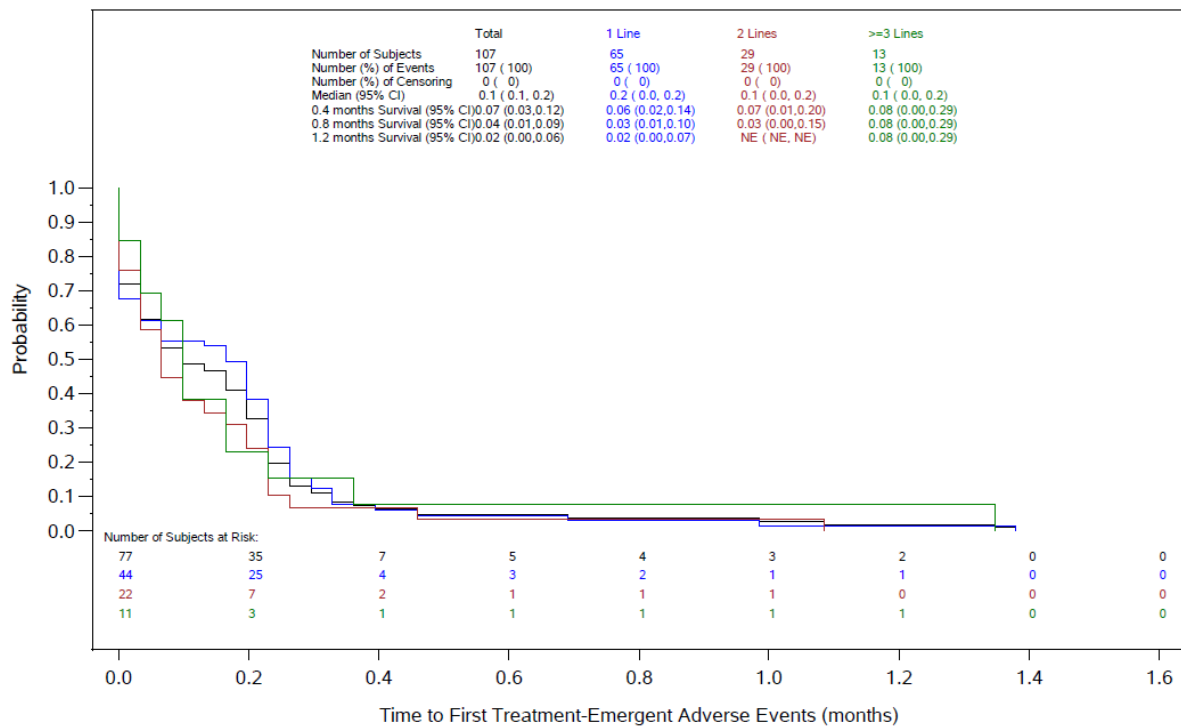


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe vorherige Therapielinien, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.7

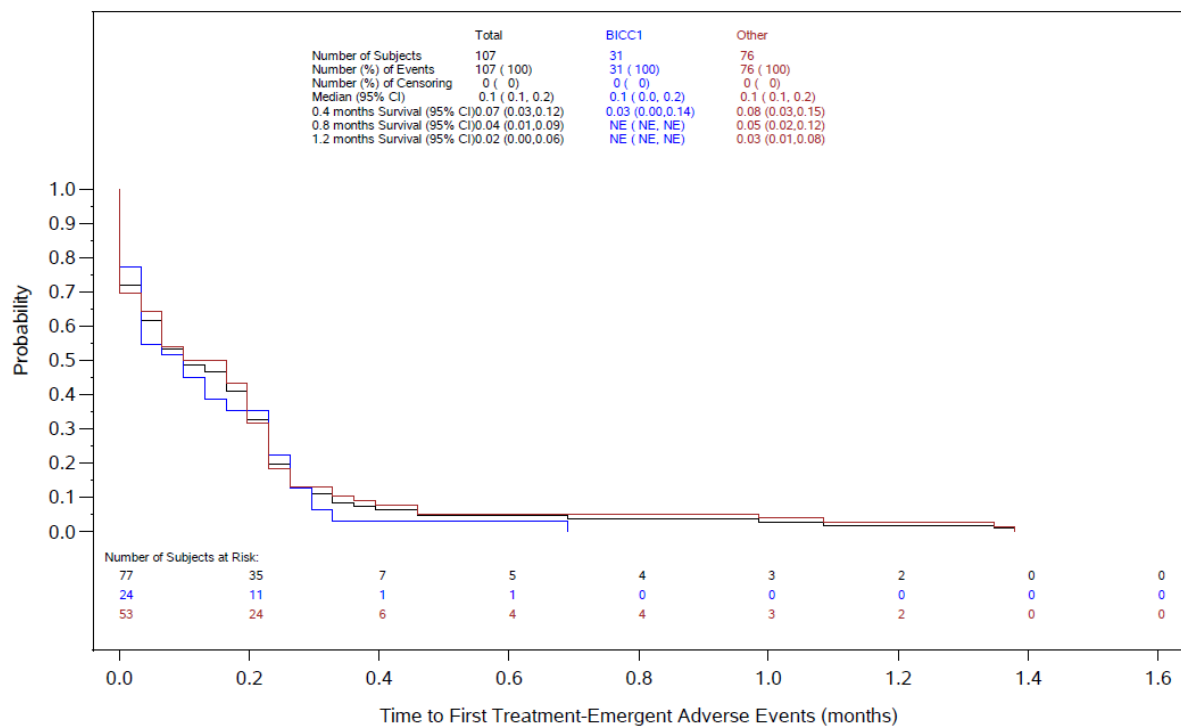


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe FGFR2-Rearrangementpartner, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.8

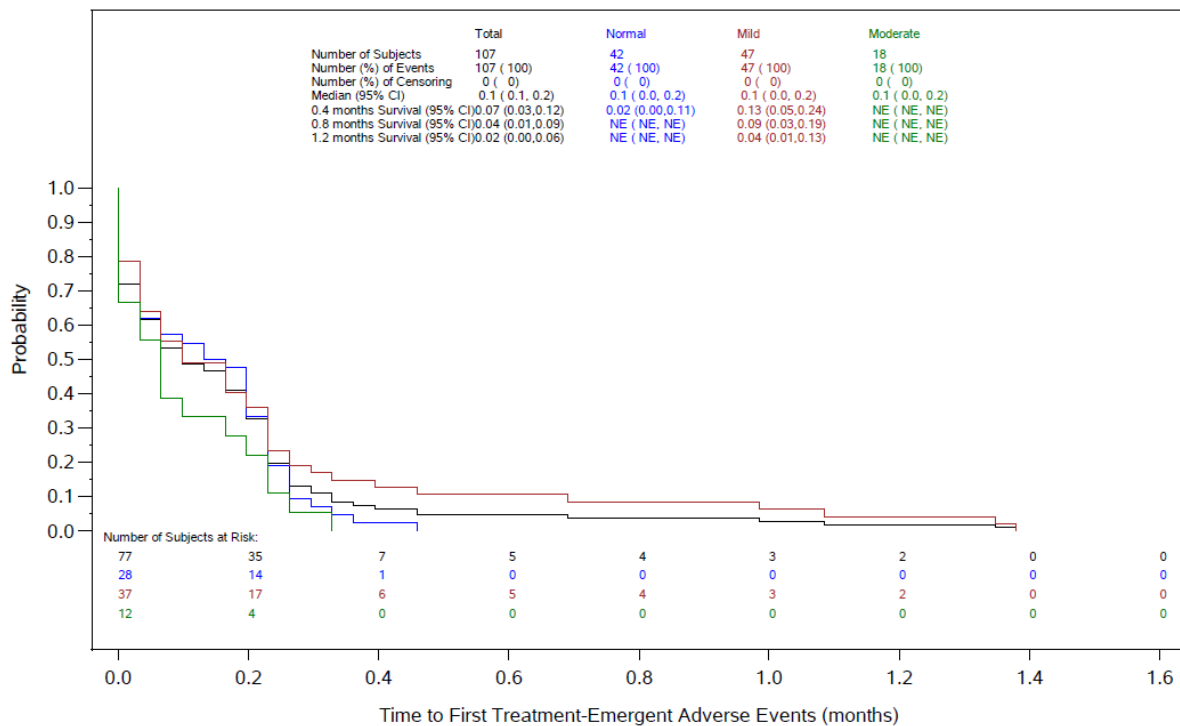


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Grad der Nierenschädigung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 3.9

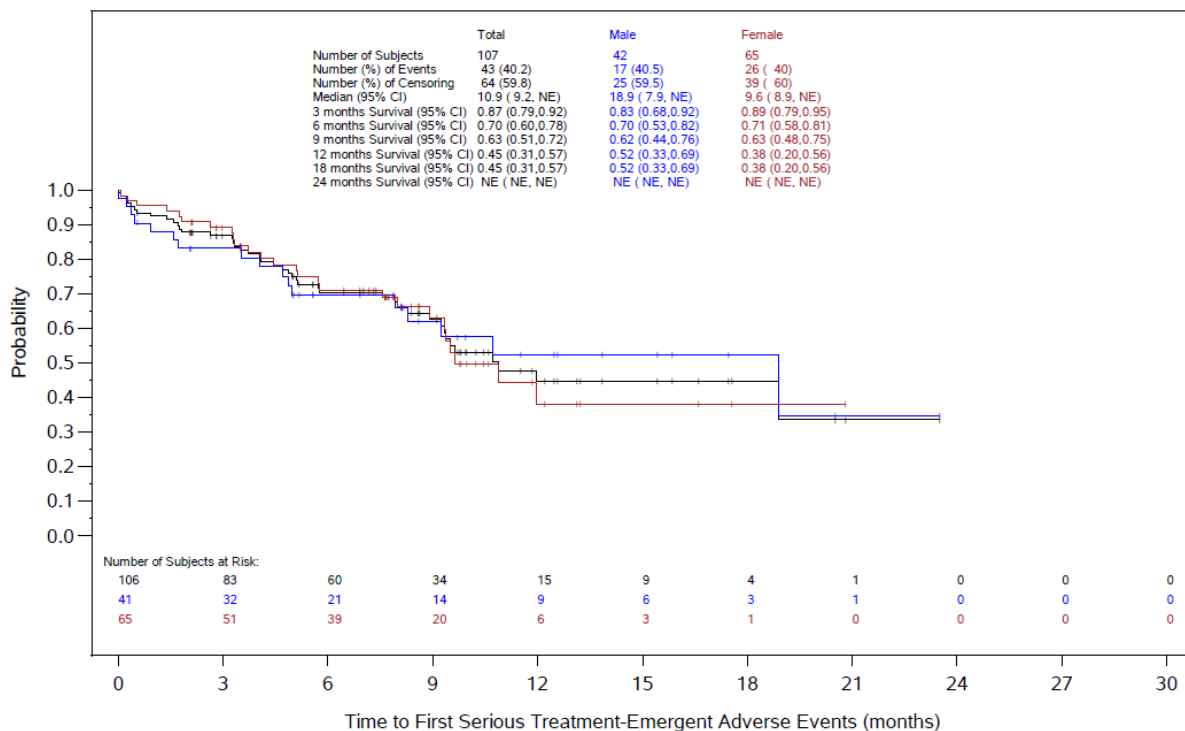


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach Subgruppe Geschlecht, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 4.2



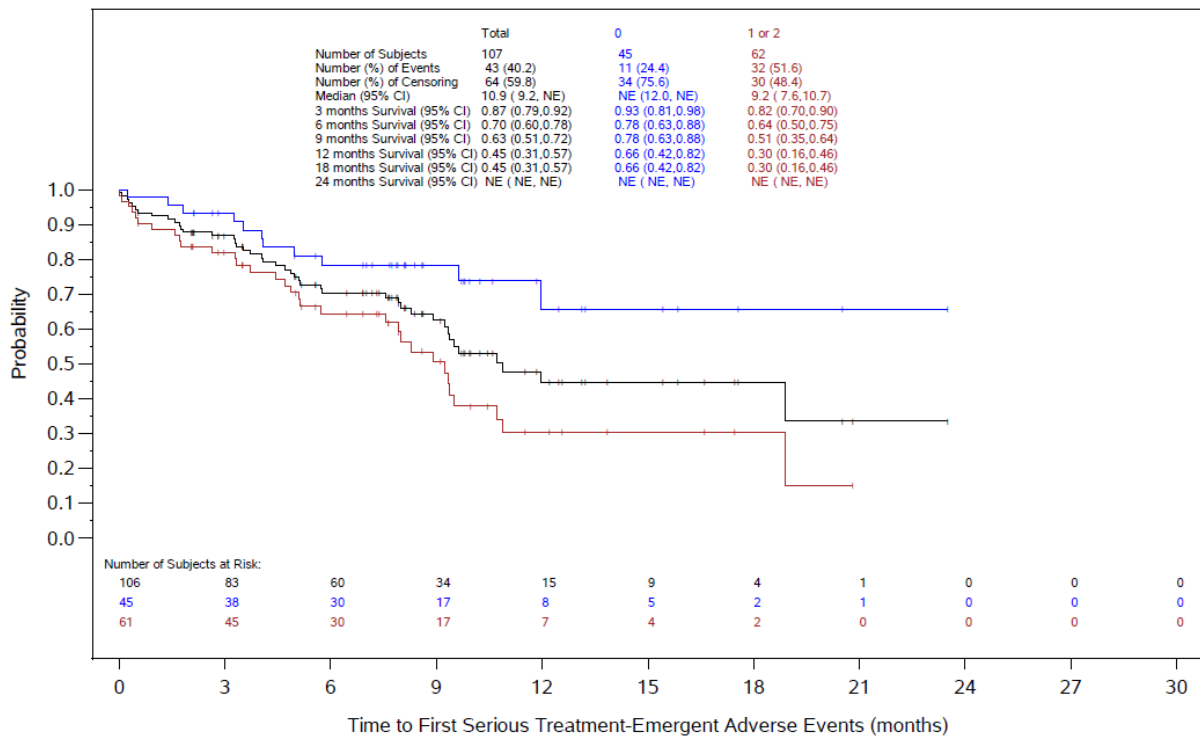


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach Subgruppe ECOG-Status, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 4.5

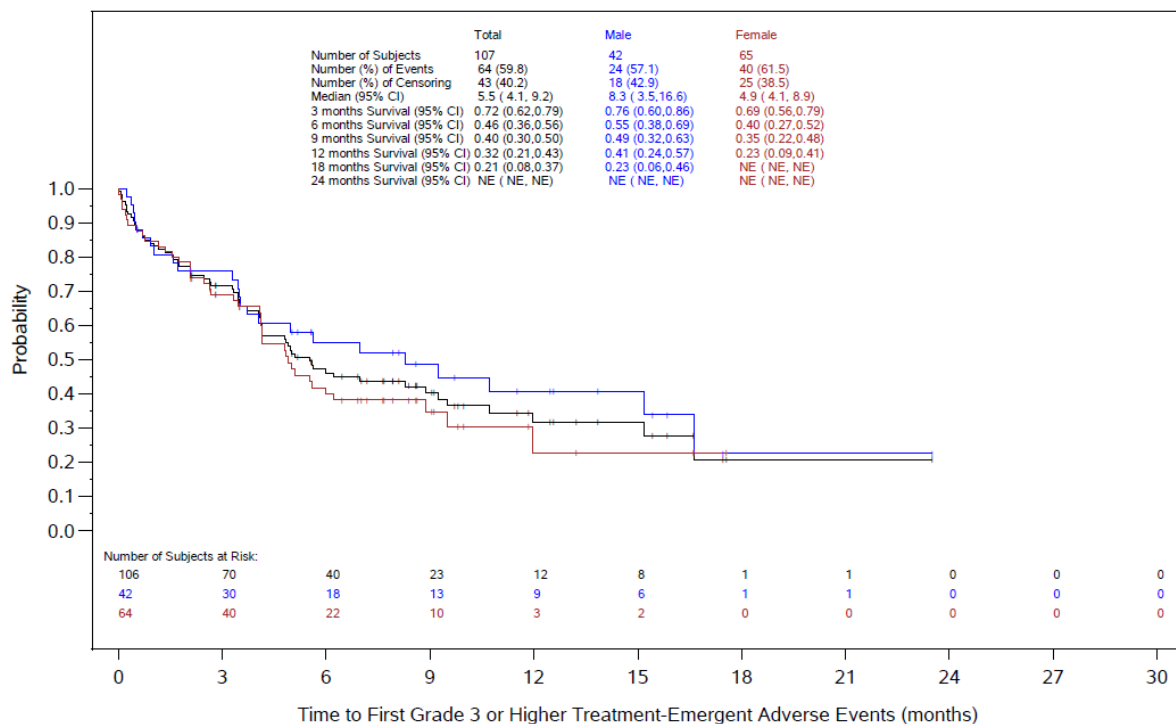


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE  $\geq$  Grad 3 Ereignis nach Subgruppe Geschlecht, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 5.2

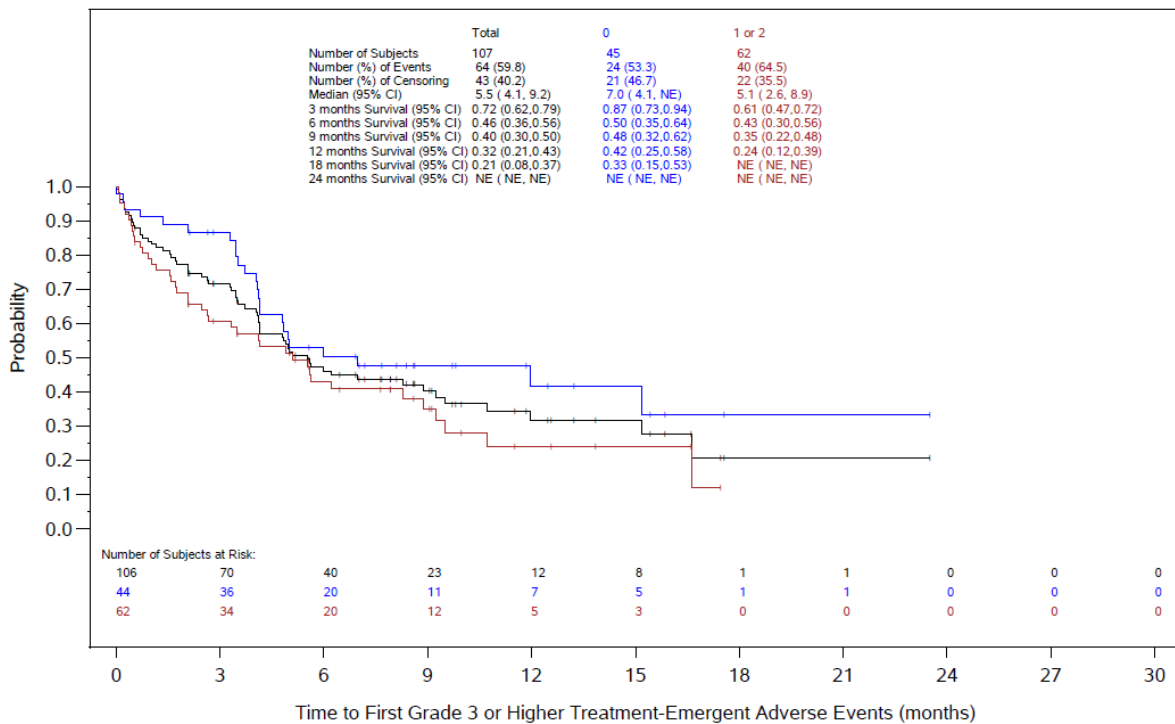


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE ≥ Grad 3 Ereignis nach Subgruppe ECOG-Status, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 5.5

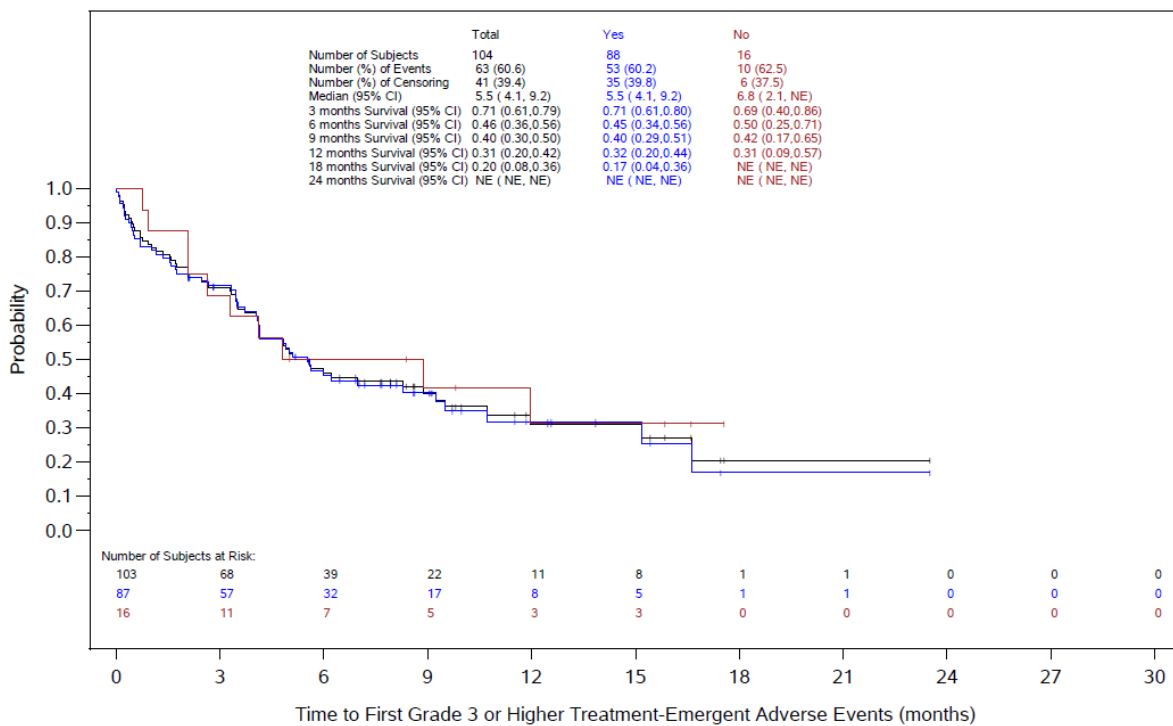


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE  $\geq$  Grad 3 Ereignis nach Subgruppe An-/Abwesenheit metastatische Erkrankung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 5.6

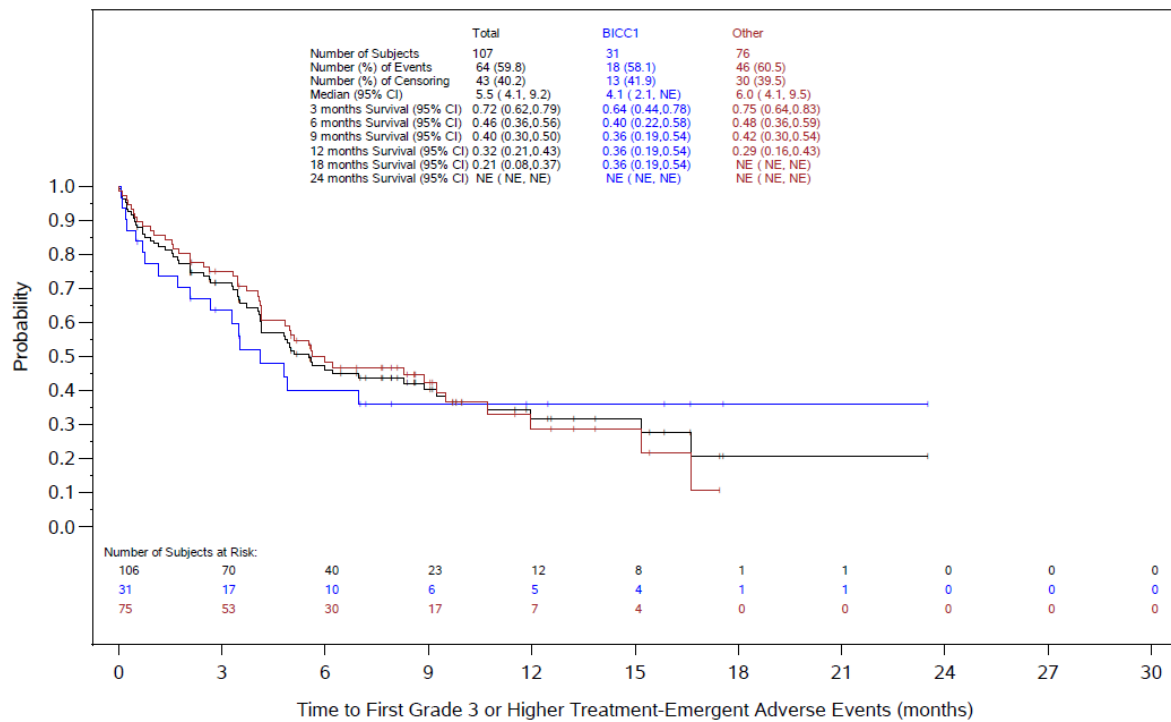


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE ≥ Grad 3 Ereignis nach Subgruppe FGFR2-Rearrangementpartner, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 5.8

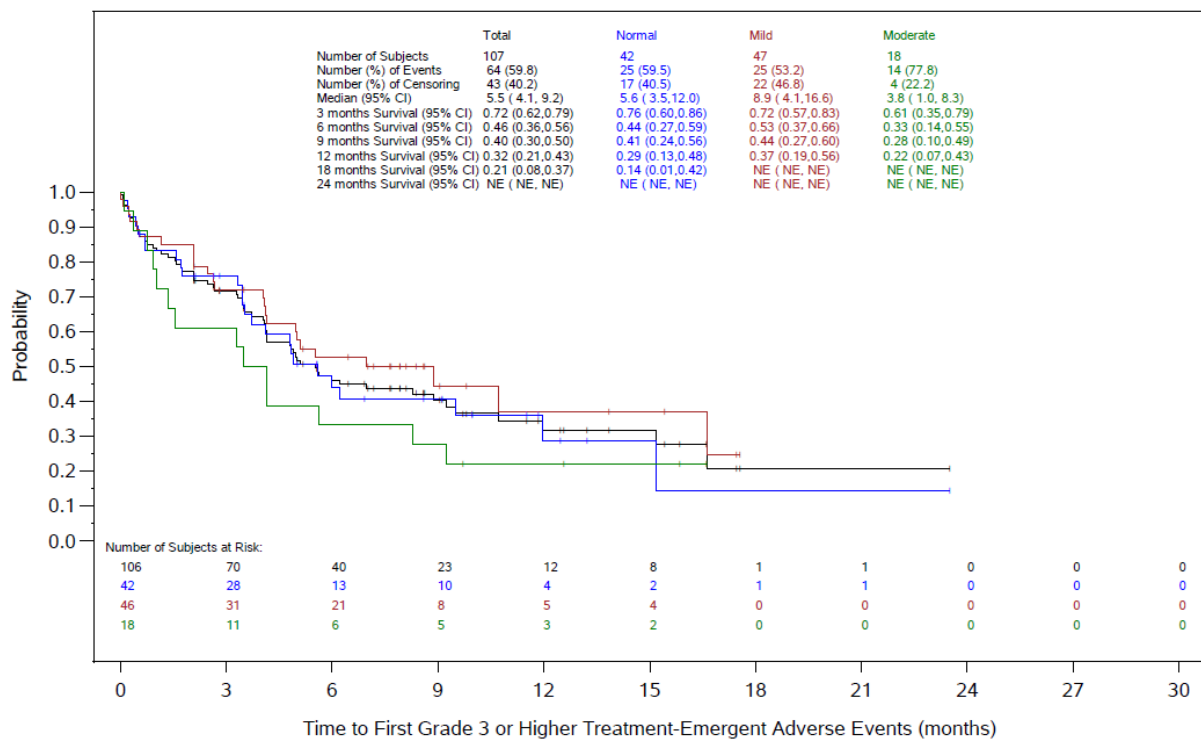


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Darstellung für die Zeit bis zum ersten CTCAE  $\geq$  Grad 3 Ereignis nach Subgruppe Grad der Nierenschädigung, Safety-Population aus Studie FIGHT-202 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 22. März 2019.

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

Quelle: Zusätzliche Analysen FIGHT-202 Abbildung 5.9

**4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Studie	Datenquelle
FIGHT-202	Studienbericht [6, 7] [8]
	Studienregistereinträge [42-45] [46]
	Publikation [16]
Jain et al. 2018	Publikation [9]

**Datenquellen zu Pemigatinib**

1. Incyte Biosciences, Clinical Study Report FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.07.2020]. 2019

2. Incyte Biosciences, Clinical Study Report Addendum FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.07.2020]. 2019

3. Incyte Corporation, Clinical Study Report Addendum 2 FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 17.11.2020]. 2020

4. Incyte Corporation, Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202). WHO ICTRP NCT02924376. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924376>, [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2016

5. Incyte Corporation Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924376>, [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2016

6. Incyte Corporation, A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy. WHO ICTRP EUCTR2016-002422-36-GB. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002422-36-GB>, [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2017
7. Incyte Corporation, A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR Translocations Who Failed Previous Therapy EUCTR2016-002422-36. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002422-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002422-36), [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2017
8. Incyte Corporation PharmNetBund, A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy; Eine offene, multizentrische Einzelarmstudie der Phase II zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Translokationen, bei denen eine vorangegangene Therapie versagte. 2016-002422-36. URL: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__), [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2017
9. Abou-Alfa, G. K., Sahai, V., Hollebecque, A., Vaccaro, G., Melisi, D. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(5): 671-684.

## Datenquellen zur Kontrollpopulation

10. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018(2): 1-12.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse*



*die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

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.

Bei der pivotalen Phase II Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablen Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Rearrangements, anderen *FGF/FGFR*-Veränderungen oder ohne *FGF/FGFR2*-Veränderungen, die nach mindestens einer systemischen Therapielinie fortgeschritten sind [6]. Die Probanden wurden nach *FGF/FGFR* Status in drei Kohorten eingeteilt. Die Probanden der Kohorte A (*FGFR2*-Rearrangements) entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pemigatinib und die Ergebnisse der Kohorte A werden daher maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogen.

Da das Design der Studie FIGHT-202 weder einen direkten noch einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber einer Vergleichspopulation ermöglicht, wurde ein nicht-adjustierter Vergleich gegenüber der zVT „BSC“ vorgenommen und als zusätzliche Evidenz zur Bestimmung des Zusatznutzens von Pemigatinib vorgelegt.

Der indirekte Vergleich basiert auf den Studien FIGHT-202 und der Studie von Jain et al. 2018. In der Studie von Jain et al. 2018 werden Daten zum OS einer Population mit biliärem Karzinom (überwiegend iCCA) mit *FGFR* GAs und dem derzeit verfügbaren Behandlungsstandard (ohne anti-*FGFR* Therapie) vorgenommen. Dazu zählten u. A. mindestens einer Linie Chemotherapie bei einem Großteil der Probanden (90,5 %). Eine anti-*FGFR*-Therapie im Rahmen von klinischen Studien war explizit ausgeschlossen. Die vorliegenden Daten zu der beschriebenen Population aus Jain et al. 2018 entsprechen den Vorgaben des G-BA zur zVT „BSC“.

Beide Studien werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da es sich um nicht-randomisierte Studien handelt. Dennoch kann in Einzelfällen auch bei Studien mit niedriger Qualität eine hohe Ergebnissicherheit einzelner patientenrelevanter Endpunkte vorliegen [11], insbesondere, wenn es sich um den Endpunkt OS handelt, der hier betrachtet worden ist.

Beim Cholangiokarzinom handelt es sich um eine seltene Erkrankung, zu deren natürlichem Verlauf, insbesondere bei Vorliegen eines *FGFR2*-Rearrangements, bisher nur wenige Daten vorliegen [9, 54, 55]. Dies hängt auch mit dem vergleichsweisen seltenen Auftreten von *FGFR2*-Rearrangements im iCCA mit ca. 13-15 % zusammen. In der systematischen Recherche wurde die Studie von Jain et al. 2018 als die beste verfügbare Evidenz hinsichtlich

des natürlichen Krankheitsverlaufs von biliären Karzinomen mit *FGFR* GAs identifiziert. Die Ergebnisse von Jain et al. 2018 werden durch die Studie von Javle et al. 2016 unterstützt, die für eine kleine Gruppe von Patienten mit biliärem Karzinom und *FGFR* GA (n = 20) einen ähnlichen Trend in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) ab Diagnose zeigten. Im Vergleich zu Patienten ohne *FGFR* GA haben Patienten mit diesen genomischen Aberrationen eine leicht bessere Prognose [54]. Aus diesem Grund ist es für eine Bewertung von Pemigatinib sinnvoll, einen Vergleich mit einer Population vorzunehmen, die positiv für *FGFR* GAs ist und mit Best Supportive Care behandelt wird.

Essenziell für den indirekten Vergleich ist eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien und insbesondere der eingeschlossenen Populationen. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien (FIGHT 202 [Datenschnitt vom 07. April 2020] und Jain et al. 2018) wurden ähnliche Patientenpopulationen mit fortgeschrittenem CCA untersucht: In beiden Studien waren erwachsene Patienten mit diagnostiziertem biliärem Karzinom - hauptsächlich iCCA - eingeschlossen (99,1 % vs. 87,4 %), deren Erkrankung bei Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III oder IV) war (67,5 % vs. 64,2 %). Der überwiegende Anteil der Probanden war weiblich (61,1 % vs. 63,2 %), im medianen Alter vergleichbar alt mit 55,5 vs. 56,0 Jahren und von weißer Abstammung (73,1 % vs. 81,1 %). Die Therapie des Krebses erfolgte in ähnlicher Weise mit mindestens einer Linie Chemotherapie (99,1 % vs. 90,5 %), Radiotherapie (26,9 % vs. 28,4 %) und/oder Operation (35,2 % vs. 43,2 %). Ein Unterschied zwischen den Studien besteht darin, dass in der Studie von Jain et al. 2018 ca. 32,1 % an Probanden eingeschlossen waren, die andere genomische *FGFR* Veränderungen als *FGFR2*-Fusionen aufwiesen. Eine univariate Analyse zeigte allerdings keinen signifikanten Einfluss der anderen *FGFR* GAs auf das mediane Überleben dieser Kohorte. Zudem wiesen die Patienten mit anderen *FGFR* GAs einen ähnlichen Krankheitsverlauf und ein vergleichbares Ansprechen auf die Therapie auf, wie Patienten mit *FGFR2*-Fusionen [9].

Im indirekten Vergleich wurde der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet; die Analyse der Operationalisierung des Endpunktes ergab, dass dieser zwischen den Studien ausreichend vergleichbar ist, sofern die Daten ab Diagnose aus der Studie FIGHT-202 herangezogen werden. Im indirekten Vergleich konnte einzig der Endpunkt Gesamtüberleben ab Diagnose betrachtet werden, da in der Publikation von Jain et al. 2018 keine weiteren Daten zur relevanten Population berichtet wurden. Daten der Publikation, die den sekundären Endpunkt PFS betreffen, umfassten auch Patienten, die eine anti-*FGFR* Therapie erhalten hatten [9]. Dies entspricht nicht der zVT „BSC“, da vom G-BA experimentelle Therapien ohne Zulassung explizit von der zVT „BSC“ ausgeschlossen worden sind [10]. Weitere Daten zur Sicherheit oder Lebensqualität liegen aus der Studie von Jain et al. 2018 nicht vor [9]. Dementsprechend kann der indirekte Vergleich ausschließlich den Endpunkt Gesamtüberleben betrachten. Da es sich bei der Mortalität um den Endpunkt mit der höchsten Relevanz bei dieser schnell fortschreitenden Erkrankung ohne echte Behandlungsalternative handelt, kommt einer Verbesserung in diesem Endpunkt ein sehr hoher Zusatznutzen zu.

Zusammenfassend 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.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

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 [5]. 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/FGFR2*-Veränderungen, die nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten sind, untersucht [6].

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 [9].

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der pivotalen Studie FIGHT-202 sind in Tabelle 4-118 dargestellt; Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-119 zusammengefasst

Tabelle 4-118: 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) <sup>1</sup>	Kohorte B Andere <i>FGF/FGFR</i> - Veränderungen  (N = 20)	Kohorte C Negativ für <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen  (N = 18) <sup>1</sup>
<b>Mortalität</b>			
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) <sup>1</sup>	6,70 (2,10, 10,55)	3,98 (1,97, 4,60) <sup>1</sup>
<b>Morbidität</b>			

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) <sup>1</sup>	0 (0,0)	0 (0,0) <sup>1</sup>
95 % KI	27,94, 46,86 <sup>1</sup>	0, 16,84	0, 19,51 <sup>1</sup>
Mediane DoR (Monate); 95 % KI <sup>1</sup> (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).	NE	NE
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) <sup>1</sup>	2,10 (1,18, 4,86)	1,51 (1,38, 1,84) <sup>1</sup>
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
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) <sup>1</sup>			
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)
<b>HRQoL</b>			
EORTC-BIL21 (1. Datenschnitt 22. März 2019), Veränderung zu Baseline in % (STD) <sup>2</sup>			
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)	0,0	0,0
<b>Unerwünschte Ereignisse, (1. Datenschnitt 22. März 2019)</b>			
<b>Probanden mit ..., n (%)</b>			
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)
<b>Unerwünschte Ereignisse, (4. Datenschnitt 07. April 2020)<sup>1</sup></b>			
<b>Probanden mit ..., n (%)</b>			
TEAE	108 (100,0) <sup>1</sup>	20 (100,0)	17 (100,0) <sup>1</sup>
TEAE, behandlungsbezogene	102 (94,4) <sup>1</sup>	17 (85,0)	14 (82,4) <sup>1</sup>
TEAE, schwerwiegende (SUE)	46 (42,6) <sup>1</sup>	10 (50,0)	12 (70,6) <sup>1</sup>
TEAE, schwerwiegende (SUE), behandlungsbezogene	4 (3,7) <sup>1</sup>	2 (10,0)	0 (0,0) <sup>1</sup>
TEAE, CTCAE-Grad $\geq 3$	72 (66,7) <sup>1</sup>	15 (75,0)	13 (76,5) <sup>1</sup>
TEAE welches zum Abbruch führte	7 (6,5) <sup>1</sup>	3 (15,0)	5 (29,4) <sup>1</sup>
<p>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;</p> <p><sup>1</sup> Zum 4. Datenschnitt vom 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 vom 22. März 2019 fälschlicherweise zu Kohorte C zugeordnete Proband mit unklarem <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde der Gruppe bezeichnet als „undeterminiert“ zugewiesen und aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen.</p> <p><sup>2</sup> Ein niedriger Score in der Symptomskala indiziert ein geringes Niveau der Symptome.</p> <p>Hinweis 1: Die Determinierung der Kohorten erfolgte nach <i>FGF/FGFR</i> Status nach Ergebnissen des zentralen Genomiklabors, Kohorte A = <i>FGFR2</i>-Translokation; Kohorte B = andere <i>FGF/FGFR</i> Veränderungen Kohorte C = negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen.</p> <p>Hinweis 2: Behandlungsbezogene TEAEs waren behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt als im Zusammenhang stehend oder mit einer fehlenden Kausalität beurteilt wurden.</p>			

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie FIGHT-202 im zugelassenen Anwendungsgebiet von Pemigatinib (entspricht der Kohorte A; *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements) 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 eine wirksame Behandlungsoption mit einer zusätzlichen Verlängerung des OS von mehr als 13 Monaten.

Der primäre Endpunkt ORR ergibt zum initialen Datenschnitt eine Ansprechrate von 35,5 % (95 % KI 26,50, 45,35). Dies entspricht 38 Probanden; 3 Patienten erreichten ein bestätigtes CR (Verschwinden aller Zielläsionen) und 35 Patienten ein bestätigtes PR ( $\geq 30$  %-ige Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen). Zudem erreichten 50 Probanden (46,7 %) eine 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 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 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 vom 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 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 Therapie mit Pemigatinib führt bei Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangements (Kohorte A) ab Einnahme des Medikamentes zu einem medianen OS (4. Datenschnitt) von 17,48 Monaten (95 % KI 14,42, 22,93). Die Analyse des medianen OS ab Diagnose 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 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 einer 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 [13]. Das Herauszögern des Beginns einer Folgetherapie und der Verschlechterung der Symptomatik wird vom CHMP als Nutzen für den Patienten beschrieben [14].

Hinsichtlich der UEs ergeben sich unter Therapie mit Pemigatinib keine relevanten Sicherheitsbedenken. Über alle Kohorten der Studie FIGHT-202 hinweg war 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-Inhibitoren, da FGFR1 in der Phosphat-Homöostase via eines Feedback-Mechanismus zusammen mit FGF23, 1,25(OH)2D3, und des Parathyroid Hormons involviert ist [15, 16]. Da es sich bei der Hyperphosphatämie um einen erhöhten Laborparameter handelt, ist dieses UE aufgrund der für den Patienten nicht unmittelbar spürbaren Veränderung anhand von Symptomen, zudem auch nicht als patientenrelevant zu bewerten.



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 [16].

Tabelle 4-119: Übersicht der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs

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) <sup>cc</sup> – <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			

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens ab Datum der Diagnose zwischen den Studien FIGHT-202 und Jain et al. ergibt ein HR von 0,57 (95 % KI 0,35, 0,92). Damit haben CCA-Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder Rearrangement 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 ist 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).

Zusammenfassend 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 ein beträchtlicher Zusatznutzen. Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise wird, wie im Abschnitt 4.4.1 beschrieben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen 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	beträchtlich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Im Falle von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden sind die Zulassungsstudien relevant für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens [5]. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pemigatinib erfolgt basierend auf der pivotalen Phase II Studie FIGHT-202, welche die Zielpopulation der zugelassenen Indikation einschließt und für die Zulassung herangezogen wurde. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablen Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Rearrangements, anderen *FGF/FGFR*-Veränderungen oder ohne *FGF/FGFR2*-Veränderungen, die nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten sind [6].

Das Cholangiokarzinom stellt mit einer geschätzten Inzidenz von < 6 Fällen pro 100.000 Einwohnern eine seltene Erkrankung in Deutschland, den EU-Ländern und den USA dar [69]. Diese Karzinome werden aufgrund von fehlenden Symptomen in frühen Stadien zumeist erst in einem lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Stadium (ca. 65 % in

Stadium III/ IV) diagnostiziert [23, 26]. Die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit ist eine Operation, die aber nur im frühen Stadium eine Option darstellt [27]. Im Stadium III/IV kommt die national und international als Standardtherapie empfohlene und etablierte systemische Chemotherapie mit Gemcitabin + Cisplatin zum Einsatz [27, 48, 69]. Ein hoher Anteil der Patienten erleidet jedoch ein Rezidiv oder ist refraktär nach der 1st-line Therapie [70]. Für die Population mit fortgeschrittener Erkrankung nach mindestens einer Linie systemischer Therapie gibt es zurzeit keine zugelassene Therapieoption, bis auf Larotrectinib, welches zur Behandlung von *NRTK*-mut positiven Tumoren in der 2nd-line Therapie zugelassen ist aber aufgrund der geringen Fallzahlen beim CCA (0,75 %) kaum Relevanz als Therapieoption besitzt [52, 53]. In der klinischen Praxis werden bei gutem Allgemeinzustand verschiedene (nicht zugelassene) Chemotherapie-Regime eingesetzt, alternativ werden Patienten palliativ, individuell bestmöglich symptomatisch z. B. über das Legen von Drainagen zur Beseitigung einer Gallenwegsobstruktion behandelt [27, 69]. Aufgrund fehlender Evidenz zu eingesetzten systemischen Therapien (z. B. 5-FU basiert) werden von der DGHO oder der Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) zurzeit keine der verfügbaren 2nd-line Therapieregime empfohlen. Es besteht ausdrücklich eine Empfehlung zur Teilnahme an klinischen Studien [27, 69]. Die Studie FIGHT-202 wurde als Phase II Studie in Absprache mit den Zulassungsbehörden ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Zum einen gibt es keine Empfehlung für eine Behandlung in der 2nd-line Therapie und zum anderen handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Zusätzlich wird mit Erhebung des primären Endpunktes, der ORR ein Ansprechen auf die Therapie und damit die Wirksamkeit gezeigt, dass einen etablierten Endpunkt in dieser Indikation darstellt. Gleichzeitig zeigt das Design, dass Abbruchkriterien definiert worden sind, so dass eine Sicherstellung einer adäquaten Therapie für die Patienten gewährleistet ist [33]. Aufgrund der fehlenden Standardtherapie und auch wegen der Seltenheit der Erkrankung war in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA ein einarmiges Design akzeptabel [71]. Die positiven Ergebnisse der FIGHT-202 haben dazu motiviert, die Zulassung für Pemigatinib zu beantragen.

### Vergleich gegenüber der Therapie mit BSC

Im Dossier wurde zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pemigatinib im relevanten Anwendungsgebiet zusätzlich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zVT BSC, d. h. dem Krankheitsverlauf mit einer bestmöglichen patientenindividuellen Therapie (außer anti-FGFR Therapie) berechnet und vorgelegt. Dazu wurden die Daten aus der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studie von Jain et al. 2018 verwendet. Andere Studien, welche spezifisch die Population mit *FGFR2*-Fusionen oder Rearrangements einschließen, konnten nicht identifiziert werden. Die Studie von Jain et al. 2018 legt nahe, dass eine genomische Aberration im *FGFR* Gen (*FGFR* GA) einen positiven prognostischen Faktor für das OS darstellt. Patienten mit *FGFR* GA leben im Vergleich zu Patienten ohne *FGFR* GA signifikant länger. Daher kam ein Vergleich von Pemigatinib mit einer übergreifenden CCA-Population mit fortgeschrittenem/metastasiertem Karzinom in der second-line Therapie nicht in Frage [9].

Aufgrund dessen wurde auch die aktuelle Studie ABC-06 von Lamarca et al. 2019 ausgeschlossen, die für CCA Patienten in der 2nd-line Therapie unterdessen den neuen Therapiestandard mit dem Chemotherapie-Schema FOLFOX (Oxaliplatin, L-Folinsäure und 5-FU) zusätzlich zu ASC (active symptome control, definiert als 4- wöchentliche klinische Überwachung zur Früherkennung und Management von krebsbedingten und mit dem Gallentrakt zusammenhängenden Komplikationen) darstellen könnte und von der NCCN in der aktualisierten Version der Leitlinie von 2020 empfohlen wird [48, 72].

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs gilt, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design, ihrer Patientenpopulation sowie der Operationalisierung und Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind.

In der Publikation von Jain et al. 2018 wurde der Einfluss einer *FGFR* GA auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit biliären Karzinomen untersucht. Es wurden u. A. Studiendaten zum OS einer Population mit *FGFR* GAs und Behandlung vorgestellt [9]. Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit *FGFR* GA hatte ein diagnostiziertes intra- oder extrahepatisches Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Fusion oder anderen *FGFR*-Veränderungen, was damit dem Anwendungsgebiet von Pemigatinib entspricht. Die Baseline-Charakteristika der Populationen sind vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die vorliegenden Daten aus Jain et al. 2018 entsprechen hinsichtlich des adäquaten Komparators den Vorgaben des G-BA zur zVT „BSC“, da die relevante Subgruppe der Patienten mit *FGFR* GA und „keine anti-FGFR-Therapie“ an einer der 4 Hauptkrebszentren in den USA bestmöglich mit mindestens einer Linie Chemotherapie, Operation oder einer Bestrahlung behandelt wurden [9, 10]. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung des CCAs nach den Standards der NCCN erfolgte, die mit den Standards der DGHO / ESMO vergleichbar ist [49].

Im indirekten Vergleich wurde der in beiden Studien erhobene Endpunkt OS verglichen. Die Operationalisierung des Endpunktes unterschied sich allerdings zwischen den beiden Studien: In der Publikation von Jain et al 2018 wurde der Endpunkt OS ab Diagnose betrachtet; Daten zum OS ab dem Zeitpunkt einer spezifischen second-line Therapie konnten nicht vorliegen. In der Studie FIGHT-202 wurde das OS ab Einnahme des Studienmedikamentes erhoben. Aus der Studie FIGHT-202 liegen jedoch patientenindividuelle Daten ab dem Datum der Diagnose vor. Um eine vergleichbare Operationalisierung des Endpunktes OS zu erreichen, wurde dementsprechend das OS ab Datum der Diagnose post-hoc nach der Kaplan-Meier-Methode für die Kohorte A berechnet. Der indirekte Vergleich erfolgte nicht-adjustiert über die Bestimmung des Hazard Ratios mit einem Log-Rank Test.

Insgesamt ergibt sich damit ein adäquat durchgeführter indirekter Vergleich, der einen Vergleich der Wirksamkeit von Pemigatinib mit den verfügbaren Behandlungsoptionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens der im Anwendungsgebiet von Pemigatinib relevanten Population erlaubt. Einschränkungen in der Aussagekraft ergeben sich aus dem niedrigen Evidenzgrad der Studien, der fehlenden Adjustierung des indirekten Vergleichs und daraus,

dass ein Vergleich weiterer Endpunkte wie Morbidität oder Sicherheit nicht möglich war. Dennoch erhält man anhand des Vergleichs die wertvolle Information über das deutlich verlängerte OS von mehr als 12 Monaten der Patienten, die mit Pemigatinib behandelt worden sind gegenüber BSC. Da das OS eindeutig bestimmbar ist, ergeben sich auch keine Einschränkungen der Aussagekraft des Endpunktes aufgrund der niedrigen Evidenzstufe und der damit einhergehenden Verzerrung der Studien.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3), Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw, Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>21</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

---

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Incyte Biosciences Distribution B.V., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pemazyre - Stand 03. März 2021 [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021

2. European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation. Pemigatinib for the treatment of biliary tract cancer (EU/3/18/2066). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182066>, [Aufgerufen am: 31.07.2020]. 2018

---

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pemazyre_en.pdf), [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021
4. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), CHMP assessment report Pemazyre (Pemigatinib) [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2021
5. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Fassung vom 18.12.2008 BAnz. Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009; Letzte Änderung 16.07.2020 BAnz AT 15.12.2020 B2 URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf), [Aufgerufen am: 02.03.2021]. 2020
6. Incyte Biosciences, Clinical Study Report FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.07.2020]. 2019
7. Incyte Biosciences, Clinical Study Report Addendum FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.07.2020]. 2019
8. Incyte Corporation, Clinical Study Report Addendum 2 FIGHT-202; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 17.11.2020]. 2020
9. 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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-153 [Aufgerufen am: 01.12. 2020]. 2020
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, [Aufgerufen am: 01.10.2020]. 2017

12. Tierney, J. F., Stewart, L. A., Ghersi, D., Burdett, S., Sydes, M. R. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16.
13. Ying, J., Chen, J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 139: 134-142.
14. EMA, Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf), [Aufgerufen am: 31.07.2020]. 2012
15. Degirolamo, C., Sabbà, C., Moschetta, A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(1): 51-69.
16. Abou-Alfa, G. K., Sahai, V., Hollebecque, A., Vaccaro, G., Melisi, D. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(5): 671-684.
17. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, [Aufgerufen am: 31.07.2020]. 2019
18. Incyte Corporation, Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248>, [Aufgerufen am: 02.10.2020]. 2015
19. Bekaii-Saab, T. S., Valle, J. W., Van Cutsem, E., Rimassa, L., Furuse, J. et al. FIGHT-302: phase III study of firstline (1L) pemigatinib (PEM) versus gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CIS) for cholangiocarcinoma (CCA) with FGFR2 fusions or rearrangements. *Journal of clinical oncology* 2020; 38(4).
20. Incyte Corporation, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302). URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01662905/full>, [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2018
21. European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->



[guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](#),  
[Aufgerufen am: 04.03.2020]. 2018

22. Fornaro, L., Vivaldi, C., Cereda, S., Leone, F., Aprile, G. et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 156.

23. Lamarca, A., Hubner, R. A., David Ryder, W., Valle, J. W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-38.

24. Lowery, M. A., Goff, L. W., Keenan, B. P., Jordan, E., Wang, R. et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes. *Cancer* 2019; 125(24): 4426-4434.

25. Tumorregister München, ICD-10 C22.1: Cholangiokarzinom Inzidenz und Mortalität. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC221\\_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC221_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf), [Aufgerufen am: 09.06.2020]. 2020

26. Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland - C22 Leber. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c22\\_leber.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf?blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 12.06.2020]. 2019

27. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Sinn, M., Arnold, D., Borner, M. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019

28. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-47.

29. Pavlovic, M., Teljeur, C., Wieseler, B., Klemp, M., Cleemput, I. et al. Endpoints for relative effectiveness assessment (REA) of pharmaceuticals. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(5): 508-13.

30. Pazdur, R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 19-21.

31. DGHO, GESUNDHEITSPOLITISCHE SCHRIFTENREIHE DER DGHO BAND 6, Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011-2014. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_bd6\\_de\\_web%20-2.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_bd6_de_web%20-2.pdf), [Aufgerufen am: 30.07.2020]. 2015
32. European Medicines Agency, Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>, [Aufgerufen am: 29.07.2020]. 2013
33. Incyte Biosciences, Clinical Study Protocol FIGHT-202 - Amendment 6; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019
34. Eckel, F., Schmid, R. M. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96(6): 896-902.
35. Fornaro, L., Cereda, S., Aprile, G., Di Girolamo, S., Santini, D. et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2014; 110(9): 2165-9.
36. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.
37. Friend, E., Yadegarfar, G., Byrne, C., Johnson, C. D., Sezer, O. et al. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. *Br J Cancer* 2011; 104(4): 587-92.
38. Kaupp-Roberts, S. D., Yadegarfar, G., Friend, E., O'Donnell, C. M., Valle, J. W. et al. Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder. *Br J Cancer* 2016; 115(9): 1032-1038.
39. European Medicines Agency, Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf), [Aufgerufen am: 29.07.2020]. 2014

40. Brieau, B., Dahan, L., De Rycke, Y., Boussaha, T., Vasseur, P. et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer* 2015; 121(18): 3290-7.
41. Somjaivong, B., Thanasilp, S., Preechawong, S., Sloan, R. The influence of symptoms, social support, uncertainty, and coping on health-related quality of life among cholangiocarcinoma patients in northeast Thailand. *Cancer Nurs* 2011; 34(6): 434-42.
42. Incyte Corporation Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924376>, [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2017
43. Incyte Corporation, A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR Translocations Who Failed Previous Therapy EUCTR2016-002422-36. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002422-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002422-36), [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2017
44. Incyte Corporation, Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202). WHO ICTRP NCT02924376. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924376>, [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2016
45. Incyte Corporation, A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy. WHO ICTRP EUCTR2016-002422-36-GB. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002422-36-GB>, [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2017
46. Incyte Corporation PharmNetBund, A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy; Eine offene, multizentrische Einzelarmstudie der Phase II zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Translokationen, bei denen eine vorangegangene Therapie versagte. 2016-002422-36. URL: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_DEFANCHOR\\_](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_), [Aufgerufen am: 01.03.2021]. 2017

47. 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.
48. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Benson, A. B., 3rd; D'Angelica, M.I., Abbott, D.E. NCCN Guidelines Version 3.2020 Hepatobiliary Cancers. [Aufgerufen am: 03.06.2020]. 2020
49. Benson, A. B., 3rd, Abrams, T. A., Ben-Josef, E., Bloomston, P. M., Botha, J. F. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(4): 350-91.
50. Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthoney, A. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1273-81.
51. Brookmeyer, R., Crowley, J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics* 1982; 38(1): 29-41.
52. European Medicines Agency, EPAR Vitrakvi - Laroctrectinib. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>, [Aufgerufen am: 03.03.2021]. 2020
53. Demols, A., Rocq, L., Charry, M., De Nève, N., Verrellen, A. et al. NTRK gene fusions in biliary tract cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(4\_suppl): 574-574.
54. 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.
55. 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.
56. Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-6.
57. Elm, E. v., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C. et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335(7624): 806.

58. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, [Aufgerufen am: 31.07.2020]. 2018

59. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry

URL: <https://www.fda.gov/media/116860/download>, [Aufgerufen am: 31.07.2020]. 2015

60. Bibeau, K., Féliz, L., Barrett, S., Na, L., Lihou, C. F. et al. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: An exploration of response to systemic therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(4).

61. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. et al. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 89-96.

62. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-44.

63. Chae, Y. K., Ranganath, K., Hammerman, P. S., Vaklavas, C., Mohindra, N. et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. *Oncotarget* 2017; 8(9): 16052-16074.

64. Moe, S. M. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008; 35(2): 215-37, v-vi.

65. Peppers, M. P., Geheb, M., Desai, T. Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. *Critical Care Clinics* 1991; 7(1): 201-214.

66. Yu, G. C., Lee, D. B. Clinical disorders of phosphorus metabolism. *West J Med* 1987; 147(5): 569-76.

67. Nti, A. A., Serrano, L. W., Sandhu, H. S., Uyhazi, K. E., Edelstein, I. D. et al. FREQUENT SUBCLINICAL MACULAR CHANGES IN COMBINED BRAF/MEK INHIBITION WITH HIGH-DOSE HYDROXYCHLOROQUINE AS TREATMENT FOR ADVANCED METASTATIC BRAF MUTANT MELANOMA: Preliminary Results From a Phase I/II Clinical Treatment Trial. *Retina* 2019; 39(3): 502-513.

68. Rosenthal, R., Malek, G., Salomon, N., Peill-Meininghaus, M., Coeppicus, L. et al. The fibroblast growth factor receptors, FGFR-1 and FGFR-2, mediate two independent signalling

pathways in human retinal pigment epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 337(1): 241-247.

69. Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Huguet, F., Gruenberger, T. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v28-v37.

70. Blechacz, B., Komuta, M., Roskams, T., Gores, G. J. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(9): 512-22.

71. European Medicines Agency, GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS. . URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf), [Aufgerufen am: 04.03.2020]. 2006

72. Lamarca, A., Palmer, D. H., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T. et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15\_suppl): 4003-4003.

73. Khan, S. A., Davidson, B. R., Goldin, R. D., Heaton, N., Karani, J. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61(12): 1657-69.

74. Blechacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017; 11(1): 13-26.

75. Eckmann, K. R., Patel, D. K., Landgraf, A., Slade, J. H., Lin, E. et al. Chemotherapy outcomes for the treatment of unresectable intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a retrospective analysis. *Gastrointest Cancer Res* 2011; 4(5-6): 155-60.

76. Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., Mizuno, N., Ohkawa, S. et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103(4): 469-74.

77. Schweitzer, N., Kirstein, M. M., Kratzel, A. M., Mederacke, Y. S., Fischer, M. et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver Int* 2019; 39(5): 914-923.

78. Lowery, M. A., Ptashkin, R., Jordan, E., Berger, M. F., Zehir, A. et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. *Clin Cancer Res* 2018; 24(17): 4154-4161.
79. Wu, Y. M., Su, F., Kalyana-Sundaram, S., Khazanov, N., Ateeq, B. et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013; 3(6): 636-47.
80. 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.
81. 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.
82. Athauda, A., Fong, C., Lau, D. K., Javle, M., Abou-Alfa, G. K. et al. Broadening the therapeutic horizon of advanced biliary tract cancer through molecular characterisation. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 101998.
83. Kayhanian, H., Smyth, E. C., Braconi, C. Emerging molecular targets and therapy for cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9(7): 268-280.
84. Incyte Biosciences, Statistical Analysis Plan FIGHT-202 - Amendment 1; A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy (FIGHT-202). [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2019

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm),ab,ti,	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*,mp,	1562
6	(random* or double-blind*),tw,	1193849
7	placebo*,mp,	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>23</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.



**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	(ti,ab(pemigatinib) OR ti,ab(INCB054828))	29
#2	((((ti,ab(biliary tract cancer*) OR ti,ab(cholangiocarcinom*) OR ti,ab(Bile duct cancer*) OR ti,ab(biliary tract carcinom*) OR ti,ab(bile duct carcinom*)) OR MESH.EXACT("Cholangiocarcinoma") OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biliary Tract Neoplasms"))))	40.525
#3	((ti,ab(FGFR*) OR ti,ab(FGFR) OR ti,ab("fibroblast growth factor receptor")) OR (MESH.EXACT("Receptors, Fibroblast Growth Factor"))) OR ((ti,ab(Fusion) or ti,ab(rearrangement*) OR ti,ab(translocation*)))	418.420
#4	#2 AND #3	438
#5	#1 AND #4	16
#6	((ti,ab(second) OR ti,ab(second line) OR ti,ab(Second-line) OR ti,ab(refract*) OR ti,ab(relaps*) OR ti,ab(previous*)))	3.156.632
#7	#5 AND #6	6

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	((ti,ab(pemigatinib) OR ti,ab(INCB054828)))	71
#2	(EMB.EXACT.EXPLODE("biliary tract cancer")) OR (ti,ab(biliary tract cancer*)) OR ti,ab(cholangiocarcinom*) OR (ti,ab(Bile duct cancer)) OR (ti,ab(biliary tract carcinom*)) OR (ti,ab(bile duct carcinom*))	57.082
#3	(((((ti,ab(FGFR*) OR ti,ab(FGFR) OR ti,ab("fibroblast growth factor receptor")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("fibroblast growth factor receptor")) OR (((ti,ab(Fusion) or ti,ab(rearrangement*)))) OR ti,ab(translocation*)))	527.445
#4	#2 AND #3	1.095
#5	#1 AND #4	41

#6	((ti,ab(second) OR ti,ab(second line) OR ti,ab(Second-line) OR ti,ab(refract*) OR ti,ab(relaps*) OR ti,ab(previous*)))	4.403.575
#7	#5 AND #6	21
	Medline + Embase	18*
*Duplikate wurden in diesem Suchschritt entfernt		

<b>Datenbankname</b>	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	(pemigatinib):ti,ab,kw OR (INCB054828):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#2	(cholangiocarcinoma):ti,ab,kw OR ("bile duct carcinoma"):ti,ab,kw OR ("biliary tract carcinoma"):ti,ab,kw OR (biliary tract cancer):ti,ab,kw OR (bile duct cancer):ti,ab,kw	1.705
#3	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	219
#4	MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms] explode all trees	226
#5	#2 OR #3 OR #4	1.774
#6	("fibroblast growth factor receptor"):ti,ab,kw OR (FGFR):ti,ab,kw OR (FGFR?):ti,ab,kw	439
#7	MeSH descriptor: [Receptors, Fibroblast Growth Factor] explode all trees	30
#8	(fusion):ti,ab,kw OR (rearrangement?):ti,ab,kw OR (translocation?):ti,ab,kw	8818
#9	#6 OR #7 OR #8	9202
#10	#1 AND #5 AND #9	6

### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Siehe Abschnitt Anhang 4-A4

### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Siehe Abschnitt Anhang 4-A4

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Entsprechend der Strategie wie unter Abschnitt Anhang 4-A1 dargestellt

Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation für den indirekten Vergleich

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Für RCT: Filter nach Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Für nicht randomisierte kontrollierte Studien: Filter nach Waffenschmidt et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020 Sep;11(5):617-626. doi: 10.1002/jrsm.1425. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32472632. Table 5: Search filter with best sensitivity for controlled NRS Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	((EMB.EXACT.EXPLODE("biliary tract cancer")) OR (ti,ab(biliary tract cancer*)) OR ti,ab(cholangiocarcinom*) OR (ti,ab(Bile duct cancer)) OR (ti,ab(biliary tract carcinom*)) OR (ti,ab(bile duct carcinom**)))	57.082
#2	((((ti,ab(FGFR*) OR ti,ab(FGFR) OR ti,ab("fibroblast growth factor receptor")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("fibroblast growth factor receptor")) OR (((ti,ab(Fusion) or ti,ab(rearrangement*)))) OR ti,ab(translocation*))	527.455
#3	#1 AND #2	1.095
#4	(EMB.EXACT.EXPLODE("drug therapy"))	3.314.622
#5	(EMB.EXACT.EXPLODE("cancer combination chemotherapy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("cancer chemotherapy"))	495.973
#6	((ti,ab(active symptom control)) OR (ti,ab(best supportive care)) OR (ti,ab(symp* therap*)) OR (ti,ab(sympt* treat*)) OR (ti,ab(chemotherapy) OR (ti,ab(systemic therap*)) OR (ti,ab(systemic treat*)) OR (ti,ab(anti neoplastic therap*)) OR (ti,ab(anti neoplastic treat**)))	1.778.180

#8	(ti,ab(second) OR ti,ab(second line) OR ti,ab(Second-line) OR ti,ab(refract*) OR ti,ab(relaps*) OR ti,ab(previous*))	4.403.575
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #8	7.914.643
#10	((((ti,ab(E7090) OR ti,ab(Infigratinib) OR ti,ab(TAS-120) OR ti,ab(Futibatinib) OR ti,ab(Debio) OR ti,ab(ARQ 087) OR ti,ab(Erdafinib) OR ti,ab(BGJ398) OR ti,ab(ODM-203) OR ti,ab(Derazantinib) OR ti,ab(HMPL-453) OR ti,ab(Famitinib) OR ti,ab(RLY-4008) OR ti,ab(ICP-192) OR ti,ab(CPL304110) OR ti,ab(Toripalimab))) OR (ti,ab(targeted therap*)) OR (ti,ab(targeted treatment*)) OR (ti,ab(FGFR inhibitor*)) OR (ti,ab(fibroblast growth factor inhibitor*)) OR (ti,ab(Pemigatinib) OR ti,ab(INCB054828)))	277.321
#11	#9 NOT #10	7.774.596
<b>Suche nach RCT</b>		
#12	((((pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))))	1.648.878
#13	((((pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))) OR EMB.EXACT.EXPLODE("placebo") OR ti,ab(placebo*))	551.499
#14	EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT("human")	5.634.405
#15	#12 OR #13	1.920.760
#16	#15 NOT #14	1.739.230
#17	#3 AND #11	272
#18	#17 AND #16	13
<b>Suche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien</b>		
#19	ti,ab(cohort) OR (ti,ab(control) AND ti,ab(study))	3.387.723
#20	ti,ab(control) AND ti,ab(group*)	1.574.862
#21	(EMB.EXACT.EXPLODE("evaluation study")) OR (ti,ab(epidemiologic* stud*))	312.000
#22	(ti,ab(program) OR (PSTYPE(Clinical trial)) OR (ti,ab(comparative stud*)) OR (ti,ab(evaluation stud*)) OR ti,ab(survey*) OR ti,ab(follow-up*) OR (ti,ab(time factors)) OR ti,ab(ci)) OR EMB.EXACT.EXPLODE("statistics"))	5.865.345
#23	EMB.EXACT.EXPLODE("consensus") OR (PSTYPE(comment) OR PSTYPE(Editorial) OR PSTYPE(review) OR (PSTYPE(meta analysis)) OR (ti,ab(case report)) OR PSTYPE(guideline))	1.393.637
#24	EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT("human")	5.634.405
#23	#23 OR #24	7.003.350
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22	8.626.745
#25	#24 NOT #23	7.360.607
#26	#17 AND #25	83
<b>Suche nach einer historischen Kontrollpopulation</b>		

#27	(EMB.EXACT("disease course")) OR ((ti,ab(natural history) OR ti,ab(natural course) OR ti,ab(disease history) OR ti,ab(disease course)))	1.128.531
#28	#3 AND #27	76

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Für RCT: Filter nach Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.</p> <p>Für nicht randomisierte kontrollierte Studien: Filter nach Waffenschmidt et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020 Sep;11(5):617-626. doi: 10.1002/jrsm.1425. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32472632. Table 5: Search filter with best sensitivity for controlled NRS Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest</p>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	((ti,ab(biliary tract cancer*) OR ti,ab(cholangiocarcinom*) OR ti,ab(Bile duct cancer*) OR ti,ab(biliary tract carcinom*) OR ti,ab(bile duct carcinom*)) OR MESH.EXACT("Cholangiocarcinoma") OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biliary Tract Neoplasms"))	40.525
#2	((ti,ab(FGFR*) OR ti,ab(FGFR) OR ti,ab("fibroblast growth factor receptor")) OR (MESH.EXACT("Receptors, Fibroblast Growth Factor"))) OR ((ti,ab(Fusion) or ti,ab(rearrangement*) OR ti,ab(translocation*)))	418.420
#3	#1 AND #2	438
#4	((MESH.EXACT("Drug Therapy")) OR (((ti,ab(active symptom control)) OR (ti,ab(best supportive care)) OR (ti,ab(symp* therapy)) OR (ti,ab(sympt* treatment))) OR (ti,ab(chemotherapy) OR (ti,ab(systemic therap*)) OR (ti,ab(systemic treat*)) OR (ti,ab(anti neoplastic therap*)) OR (ti,ab(anti neoplastic treat*)))) OR (ti,ab(anti-neoplastic therap*) OR ti,ab(anti-neoplastic treat*))	3.016.996
#5	((ti,ab(second) OR ti,ab(second line) OR ti,ab(Second-line) OR ti,ab(refract*) OR ti,ab(relaps*) OR ti,ab(previous*)))	3.156.632
#6	#4 OR #5	5.731.956
#7	(((((ti,ab(E7090) OR ti,ab(Infigratinib) OR ti,ab(TAS-120) OR ti,ab(Futibatib) OR ti,ab(Debio) OR ti,ab(ARQ 087) OR ti,ab(Erdafinib) OR ti,ab(BGJ398) OR ti,ab(ODM-203) OR	174.218

	ti,ab(Derazantinib) OR ti,ab(HMPL-453) OR ti,ab(Famitinib) OR ti,ab(RLY-4008) OR ti,ab(ICP-192) OR ti,ab(CPL304110) OR ti,ab(Toripalimab))) OR (ti,ab(targeted therap*)) OR (ti,ab(targeted treatment*)) OR (ti,ab(FGFR inhibitor*)) OR (ti,ab(fibroblast growth factor inhibitor*)) OR (ti,ab(Pemigatinib) OR ti,ab(INCB054828)))	
#8	#6 NOT #7	5.648.471
#9	#3 AND #8	95
#10	((((DTYPE("randomized controlled trial")))) OR (((ti,ab(randomised OR randomized)))) OR (MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*)))	936.384
#11	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4.793.549
#12	#10 NOT #11	893.462
#13	#12 AND #9	1
#14	<i>Medline and Embase</i>	<i>13</i>
Suche nach NRS (Filter nach Waffenschmidt)		
#16	(ti,ab(cohort) OR (ti,ab(control) AND ti,ab(study)))	2.276.097
#17	(ti,ab(control) AND ti,ab(group*))	1.063.091
#18	(MESH.EXACT.EXPLODE("Epidemiologic Studies"))	2.619.210
#19	(ti,ab(program) OR (PSTYPE(Clinical trial)) OR (ti,ab(comparative stud*)) OR (ti,ab(evaluation studies)))	1.483.603
#20	(MESH.EXACT.EXPLODE("Statistics as Topic")) OR (ti,ab(survey*)) OR ti,ab(follow-up*) OR (ti,ab(time factors)) OR ti,ab(ci))	5.338.871
#21	MESH.EXACT.EXPLODE("Consensus") OR (PSTYPE(comment) OR PSTYPE(Editorial) OR PSTYPE(review) OR (PSTYPE(meta analysis)) OR (ti,ab(case report))) OR PSTYPE(guideline)	901.393
#22	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4.793.549
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	8.569.132
#24	#21 OR #22	5.681.252
#25	#23 NOT #24	7.341.787
#26	#9 AND #23	32
	<i>Medline and Embase</i>	<i>103*</i>
Suche nach nat. Verlauf		
#27	(MESH.EXACT.EXPLODE("Natural History")) OR ((ti,ab(natural history) OR ti,ab(natural course) OR ti,ab(disease history) OR ti,ab(disease course)))	399.902
#28	#3 AND #27	8
	<i>Medline and Embase</i>	<i>75*</i>
*Duplikate wurden in diesem Suchschritt entfernt		

<b>Datenbankname</b>	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	(cholangiocarcinoma):ti,ab,kw OR ("bile duct carcinoma"):ti,ab,kw OR ("biliary tract carcinoma"):ti,ab,kw OR (biliary tract cancer):ti,ab,kw OR (bile duct cancer):ti,ab,kw	1.705
#2	MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms] explode all trees	226
#3	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	219
#4	#1 OR #2 OR #3	1.774
#5	("fibroblast growth factor receptor"):ti,ab,kw OR (FGFR):ti,ab,kw OR (FGFR?):ti,ab,kw	439
#6	MeSH descriptor: [Receptors, Fibroblast Growth Factor] explode all trees	30
#7	(fusion):ti,ab,kw OR (rearrangement?):ti,ab,kw OR (translocation?):ti,ab,kw	8818
#8	#5 OR #6 OR #7	9202
#9	#4 AND #8	40
#10	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	141.986
#11	(active symptom control):ti,ab,kw OR (best supportive care):ti,ab,kw OR (symp* therapy):ti,ab,kw OR (symp* treat*):ti,ab,kw OR (systemic therap*):ti,ab,kw	269.445
#12	(systemic treat*):ti,ab,kw OR (chemotherapy):ti,ab,kw OR (anti-neoplastic treat*):ti,ab,kw OR (anti-neoplastic therap*):ti,ab,kw	106.024
#13	(second):ti,ab,kw OR (second-line):ti,ab,kw OR (second line):ti,ab,kw OR (refract*):ti,ab,kw OR (relaps*):ti,ab,kw	150.500
#14	(previous*):ti,ab,kw	131.629
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	598.173
#16	(E7090):ti,ab,kw OR (Infigratinib):ti,ab,kw OR (TAS-120):ti,ab,kw OR (Futibatinib):ti,ab,kw OR (Debio):ti,ab,kw	340
#17	(ARQ 087):ti,ab,kw OR (Erdafinib):ti,ab,kw OR (BGJ398):ti,ab,kw OR (ODM-203):ti,ab,kw OR (Derazantinib):ti,ab,kw	17
#18	(HMPL-453):ti,ab,kw OR (Famitinib):ti,ab,kw OR (RLY-4008):ti,ab,kw OR (ICP-192):ti,ab,kw OR (CPL304110):ti,ab,kw	15
#19	(Toripalimab):ti,ab,kw OR (Pemigatinib):ti,ab,kw OR (INCB054828):ti,ab,kw	50

#20	(targeted therap*):ti,ab,kw OR (targeted treatment?):ti,ab,kw OR (FGFR inhibitor?):ti,ab,kw OR (fibroblast growth factor inhibitor?):ti,ab,kw	14.957
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	15.323
#22	#15 NOT #21	588.868
Suche nach Studien		
#23	#9 AND #22	5
Suche nach einer historischen Kontrollpopulation		
#24	("natural history"):ti,ab,kw OR (natural course):ti,ab,kw OR (disease course):ti,ab,kw OR (disease history):ti,ab,kw	52.074
#25	#9 AND #24	5



**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Suche nach Studien mit dem zbAM Pemigatinib

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	(Cholangiocarcinoma) [Condition] AND Pemigatinib OR INCB054828
<b>Treffer</b>	5

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	Cholangiocarcinoma AND Pemigatinib
<b>Treffer</b>	21 Einträge für 9 Studien

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	(Cholangiocarcinoma) AND (Pemigatinib OR INCB054828)
<b>Treffer</b>	<b>2</b>

<b>Studienregister</b>	AMIce Arzneimittel-Informationssystem
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	Cholangiocarcinoma [Textfelder] AND Pemigatinib [Textfelder] OR INCB054828 [Textfelder]
<b>Treffer</b>	<b>2</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Suche nach Studien mit dem zbAM Pemigatinib

Entsprechend der Suche wie unter Anhang 4-B1 dargestellt

## Suche nach Studien für den indirekten Vergleich mit einer Kontrollpopulation

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	(Cholangiocarcinoma) [Condition] AND FGFR [Other terms]
<b>Treffer</b>	<b>26</b>

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	Cholangiocarcinoma AND FGFR
<b>Treffer</b>	<b>26 Einträge für 15 Studien</b>

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	(Cholangiocarcinoma) AND (FGFR OR "Fibroblast growth factor receptor")
<b>Treffer</b>	<b>6</b>

<b>Studienregister</b>	AMIce Arzneimittel-Informationssystem
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.03.2021
<b>Suchstrategie</b>	Cholangiocarcinoma [Textfelder] AND FGFR [Textfelder] OR Fibroblast growth factor receptor [Textfelder]
<b>Treffer</b>	<b>7</b>

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemigatinib

Tabelle 4-121: Nach Volltextreview ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM Pemigatinib

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Bibeau, K., Féliz, L., Barrett, S., Na, L., Lihou, C. F. et al. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: An exploration of response to systemic therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020; 38(4).	A1 - Intervention
2.	Borad, M. J., Davis, S. L., Lowery, M. A., Lihou, C. F., Abou-Alfa, G. K. Phase 2, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of INCB054828 in patients (pts) with advanced, metastatic, or surgically unresectable cholangiocarcinoma (CCA) with inadequate response to prior therapy. <i>Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states 2017; 35(15 Supplement 1) (no pagination).</i>	A7 - Publikationstyp
3.	Hollebecque, A., Borad, M., Sahai, V., Catenacci, D. V. T., Murphy, A. et al. Interim results of fight-202, a phase II, open-label, multicenter study of	A7 - Publikationstyp

	INCB054828 in patients (pts) with previously treated advanced/ metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma (CCA) with/ without fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor (FGFR) genetic alterations. <i>Annals of Oncology</i> 2018; 29: viii258.	
4.	Hollebecque, A., Silverman, I., Owens, S., Féliz, L., Lihou, C. et al. Comprehensive genomic profiling and clinical outcomes in patients (pts) with fibroblast growth factor receptor rearrangement-positive (FGFR2+) cholangiocarcinoma (CCA) treated with pemigatinib in the fight-202 trial. <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30: v276.	A7 - Publikationstyp
5.	Saleh, M., Gutierrez, M., Subbiah, V., Smith, D. C., Féliz, L. et al. Preliminary results from a phase 1/2 study of INCB054828, a highly selective fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with advanced malignancies. <i>Molecular Cancer Therapeutics</i> 2018; 17(1).	A7 - Publikationstyp
6.	Saleh, M., Gutierrez, M. E., Subbiah, V., Smith, D. C., Asatiani, E. et al. Preliminary results from a phase 1/2 study of INCB054828, a highly selective fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients with advanced malignancies. <i>Cancer Research</i> 2017; 77(13).	A7 - Publikationstyp
7.	Vogel, A., Sahai, V., Hollebecque, A., Vaccaro, G., Melisi, D. et al. FIGHT-202: A phase II study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30: v876.	A7 - Publikationstyp
8.	Vogel, A., Sahai, V., Hollebecque, A., Vaccaro, G., Melisi, D. et al. Fight-202: A phase 2 study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). <i>Oncology Research and Treatment</i> 2020; 43: 220-221.	A7 - Publikationstyp

## Suchen nach Studien mit einer Kontrollpopulation

Tabelle 4-122: Nach Volltextreview ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien		
1.	DeLeon, T., Alberts, S. R., McWilliams, R. R., Hubbard, J. M., Ahn, D. H. et al. A pilot study of ponatinib in cholangiocarcinoma patients with FGFR2 fusions. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018; 36(4).	A7 - Publikationstyp
2.	Patel, A. K., Stoller, R. G., Rhee, J. C., Lembersky, B. C., Ohr, J. et al. A phase II trial of regorafenib as a single agent in patients with advanced and metastatic biliary tract carcinoma and first-line chemotherapy failure. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015; 33(3).	A1 - Population
Suche nach Studien mit einer historischen Kontrollpopulation		
3.	Jain, A., Javle, M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. <i>Journal of gastrointestinal oncology</i> 2016; 7(5): 797-803.	A6 - Studientyp
4.	Jain, A., Shroff, R. T., Kelley, R. K., Kaseb, A. O., Wang, Y. et al. FGFR pathway genetic aberrations in cholangiocarcinoma: Demographics and experience with targeted therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016; 34.	A7 - Publikationstyp

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferanzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
Clinical Trials.gov	5	5	0
WHO-ICTRP	9	9	0
EU-CTR	2	2	0
AMIS	2	2	0
Suchportal der EMA	0	0	0
<b>Summe</b>	18	18	0

Tabelle 4-123: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Pemigatinib - RCT

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement	NCT04256980	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
2	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302)	NCT03656536	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
3	Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma	NCT04088188	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
4	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)	NCT02393248	Population (heterogene Gruppe mit fortgeschrittener Krebserkrankung); Intervention (Kombination mit weiterem Arzneimittel)

			Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
5	Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202)	NCT02924376	Studientyp (keine RCT)
EU-CTR			
6	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	EU-CTR 2018-002894-23	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
7	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR Translocations Who Failed Previous Therapy	EUCTR2016-002422-36	Studientyp (keine RCT)
WHO ICTRP			
8	Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement	NCT04256980	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
9	Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma	NCT04088188	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
10	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302)	JPRN-JapicCTI-194821	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
11	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	EUCTR2018-002894-23-NO	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
12	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable	EUCTR2018-002894-23-GB	Population (Nicht 2nd-line Therapie)



	or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)		
13	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302)	NCT03656536	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
14	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)	NCT02393248	Population (heterogene Gruppe mit fortgeschrittener Krebserkrankung); Intervention (Kombination mit weiterem Arzneimittel) Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
15	Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202)	NCT02924376	Studientyp (keine RCT)
16	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy	EUCTR2016-002422-36-GB	Studientyp (keine RCT)
PharmNetBund			
17	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	2018-002894-23	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
18	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including F	2016-002422-36	Studientyp (keine RCT)

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Suche nach weiteren Untersuchungen für das zbAM Pemigatinib

<b>Register</b>	<b>Trefferanzahl (Anhang 4-B)</b>	<b>Ausgeschlossene Registereinträge</b>	<b>Eingeschlossene Registereinträge</b>
<b>Clinical Trials.gov</b>	5	4	1
<b>WHO-ICTRP</b>	9	7	2
<b>EU-CTR</b>	2	1	1
<b>AMIS</b>	2	1	1
<b>Suchportal der EMA</b>	0	0	0
<b>Summe</b>	18	13	5

Tabelle 4-124: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Pemigatinib – weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement	NCT04256980	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
2	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302)	NCT03656536	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
3	Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma	NCT04088188	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
4	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)	NCT02393248	Population (heterogene Gruppe mit fortgeschrittener Krebserkrankung); Intervention (Kombination mit weiterem Arzneimittel) Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
EU-CTR			
5	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	EU-CTR 2018-002894-23	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
WHO ICTRP			
6	Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement	NCT04256980	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
7	Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma	NCT04088188	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
8	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302)	JPRN-JapicCTI-194821	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
9	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of	EUCTR2018-002894-23-NO	Population (Nicht 2nd-line Therapie)

	Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)		
10	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	EUCTR2018-002894-23-GB	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
11	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302)	NCT03656536	Population (Nicht 2nd-line Therapie)
12	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)	NCT02393248	Population (heterogene Gruppe mit fortgeschrittener Krebserkrankung); Intervention (Kombination mit weiterem Arzneimittel) Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
PharmNetBund			
13	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	2018-002894-23	Population (Nicht 2nd-line Therapie)

## Suche nach Studien für den indirekten Vergleich mit einer Kontrollpopulation

Register	Trefferanzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
Clinical Trials.gov	26	26	0
WHO-ICTRP	15	15	0
EU-CTR	6	6	0
AMIS	7	7	0
Suchportal der EMA	2	2	0
<b>Summe</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>0</b>

Tabelle 4-125: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zur Kontrollpopulation

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	Expanded Access Study of TAS-120 in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements	NCT04507503	Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
2	Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202)	NCT02924376	Intervention (nicht BSC)
3	Futibatinib Vs Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as 1st-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma (CCA) Harboring FGFR2 Gene Rearrangements	NCT04093362	Population (nicht 2nd-line) keine Ergebnisse berichtet
4	Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement	NCT04256980	Intervention (nicht BSC) keine Ergebnisse berichtet
5	A Study of E7090 in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma With Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) 2 Gene Fusion	NCT04238715	Intervention (nicht BSC) keine Ergebnisse berichtet
6	Phase 3 Study of BGJ398 (Oral Infigratinib) in First Line Cholangiocarcinoma With FGFR2 Gene Fusions/Translocations	NCT03773302	Population (nicht 2nd-line) keine Ergebnisse berichtet
7	Derazantinib in Subjects With FGFR2 Gene Fusion-, Mutation- or Amplification- Positive Inoperable or Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma	NCT03230318	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)

			keine Ergebnisse berichtet
8	A Phase II, Single Arm Study of BGJ398 in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma	NCT02150967	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie) keine Ergebnisse berichtet
9	Phase II Study of HMPL-453 Tartrate in Patients With Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion	NCT04353375	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie) keine Ergebnisse berichtet
10	Expanded Access Use of Derazantinib for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma (iCCA) With FGFR Genomic Alterations	NCT04087876	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie) keine Ergebnisse berichtet
11	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma - (FIGHT-302)	NCT03656536	Population (nicht 2nd-line) keine Ergebnisse berichtet
12	A Trial of Famitinib in Patients With Failure of First-Line Treatment For Intrahepatic Cholangiocarcinoma	NCT04479904	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie) keine Ergebnisse berichtet
13	Analysis of Oncogenes in Intrahepatic Cholangiocarcinoma or Mixed Hepatocellular-Cholangiocarcinoma in Tumor Tissue Samples	NCT02762721	Studientyp; Endpunkte keine Ergebnisse berichtet
14	First-in-human Study of Highly Selective FGFR2 Inhibitor, RLY-4008, in Patients With ICC and Other Advanced Solid Tumors	NCT04526106	Heterogene Studienpopulation, keine Ergebnisse berichtet
15	Phase 1/2 Study of Derazantinib (ARQ 087) in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors With FGFR Genetic Alterations	NCT01752920	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
16	A Study to Evaluate the Clinical Efficacy of JNJ-42756493 (Erdafitinib), A Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, In Asian Participants With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Urothelial	NCT02699606	Heterogene Studienpopulation, keine Ergebnisse berichtet

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Cancer, Esophageal Cancer Or Cholangiocarcinoma		
17	A Study of ICP-192 in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT04565275	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
18	Infigratinib for the Treatment of Advanced or Metastatic Solid Tumors in Patients With FGFR Gene Mutations	NCT04233567	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
19	A Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT02052778	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
20	Crossover Relative Bioavailability and Dose Escalation Study of TT-00420 Tablet in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT04742959	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
21	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral CPL304110, in Adult Subjects With Advanced Solid Malignancies	NCT04149691	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
22	An Open-Label Safety and Tolerability Study of INCB062079 in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma and Other Malignancies	NCT03144661	Heterogene Studienpopulation, nicht BSC als Intervention
23	Lenvatinib Combined Pembrolizumab in Advanced Hepatobiliary Tumors	NCT03895970	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
24	Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma	NCT04550624	Studie noch nicht rekrutierend
25	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)	NCT02393248	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
26	Toripalimab Plus Lenvatinib as Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancers	NCT04211168	Heterogene Studienpopulation, Laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
EU-CTR			
27	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including F...	2016-002422-36	nicht BSC als Intervention
28	PHASE 1/2 STUDY OF TAS-120 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID	2013-004810-16	Intervention (nicht zugelassene)

	TUMORS HARBORING FGF/FGFR ABERRATIONS		experimentelle Therapie)
29	A Phase 3 Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Study of Oral Infigratinib versus Gemcitabine with Cisplatin in Subjects with Advanced/Metastatic or Inoperable Cholangiocarcinoma with FGF...	2018-004004-19	Population (nicht 2nd-line) keine Ergebnisse berichtet
30	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an	2014-005386-67	Population
31	Phase II, Exploratory, Multicenter, Non Randomized, Single Agent Cohort Study to Determine Best Tumor Response with Trastuzumab Emtansine in Her2 Overexpressing Solid Tumors	2015-001377-40	Population (heterogen)
32	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Blad	2016-000084-16	Population (heterogen)
WHO ICTRP			
33	A Study of ICP-192 in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT04565275	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
34	A Study of E7090 in Participants With Unresectable Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma With Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) 2 Gene Fusion	NCT04238715	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
35	Infigratinib for the Treatment of Advanced or Metastatic Solid Tumors in Patients With FGFR Gene Mutations	NCT04233567	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
36	Expanded Access Use of Derazantinib for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma (iCCA) With FGFR Genomic Alterations	NCT04087876	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
37	Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202)	JPRN-JapicCTI-184218	nicht BSC als Intervention
38	A Phase 1/2 Study of ARQ 087 in Adult Subjects with Advanced Solid Tumors with FGFR Genetic Alterations	EUCTR2015-001443-36-IT	Intervention (nicht zugelassene



			experimentelle Therapie)
39	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With AdvancedCholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy	EUCTR2016-002422-36-GB	nicht BSC als Intervention
40	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With AdvancedCholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy	EUCTR2016-002422-36-FR	nicht BSC als Intervention
41	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With AdvancedCholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy	EUCTR2016-002422-36-BE	nicht BSC als Intervention
42	A Study to Evaluate the Clinical Efficacy of JNJ-42756493 (Erdafitinib), A Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, In Asian Participants With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, Esophageal Cancer Or Cholangiocarcinoma	NCT02699606	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
43	Phase 1/2 Study of Derazantinib (ARQ 087) in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors With FGFR Genetic Alterations	NCT01752920	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
44	A Phase II, Single Arm Study of BGJ398 in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma	NCT02150967	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
45	A study of TAS-120 in patients with advanced cancer with genetic abnormalities	EUCTR2013-004810-16-GB	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
46	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial)	NCT02465060	Population
47	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced Cholangiocarcinoma Including FGFR2	EUCTR2016-002422-36-DE	Intervention

	Translocations Who Failed Previous Therapy		
PharmNetBund			
48	A Phase 3 Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Study of Oral Infigratinib versus Gemcitabine with Cisplatin in Subjects with Advanced/Metastatic or Inoperable Cholangiocarcinoma with FGFR2 Gene Fusions/Translocations: The PROOF Trial	2018-004004-19	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
49	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)	2018-002894-23	Population (nicht 2nd-line) keine Ergebnisse berichtet
50	A pivotal study of derazantinib in patients with inoperable or advanced intrahepatic cholangiocarcinoma and FGFR2 gene fusions or FGFR2 gene mutations or amplifications	2016-004448-12	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
51	Phase 1/2 Study of Tas-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring Fgf/Fgfr Aberrations	2013-004810-16	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
52	A phase II multicenter, single arm study of oral BGJ398 in adult patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions or other FGFR genetic alterations who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy	2013-005085-19	Intervention (nicht zugelassene experimentelle Therapie)
53	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy	2016-002422-36	Intervention
54	A Phase 2 Study of Futibatinib in Patients with Specific Fgfr Aberrations	2019-004084-49	Population (heterogen)

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGHT-202 nach TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Titel und Abstract</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects with Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including <i>FGFR2</i> Translocations Who Failed Previous Therapy</p> <p>Eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom einschließlich <i>FGFR2</i>-Translokationen, bei denen eine vorausgegangene Therapie fehlgeschlagen ist</p> <p>Der Studiensponsor ist Incyte Corporation</p>
<b>Einleitung</b>		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und der Rationalen	<p>Das Cholangiokarzinom, auch Gallengangskarzinom genannt, bezeichnet eine heterogene Gruppe Tumoren und findet sich in den intra- oder extrahepatischen Gallengängen. Das CCA macht 3 % aller gastrointestinalen Tumoren aus und stellt mit einer geschätzten Inzidenz von &lt; 6 Fällen pro 100.000 eine seltene Erkrankung in Deutschland, einigen EU-Ländern und den USA dar [69].</p> <p>Eine Operation stellt zurzeit die einzige kurative Option dar, kommt aber nur für etwa 35 % der Patienten in Frage, da die Erkrankung zumeist erst im fortgeschrittenen (und inoperablen) Stadium diagnostiziert wird [23] [73]). Zudem treten in 49-64 % der operierten Patienten Rezidive zumeist innerhalb der folgenden 2-3 Jahre nach Resektion auf [74].</p> <p>Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, inoperablen CCA besteht in der Regel aus einer Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin mit einer Ansprechrate von 30% bis 50% [75], und das mediane OS beträgt 11-12 Monate [50, 76]. Aktuell existiert keine Empfehlung für eine 2L-Therapie; es werden unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten verschiedene Chemotherapie-Regime eingesetzt, die aber eine begrenzte Wirksamkeit aufweisen [23, 77] [24].</p> <p>Die genomische Charakterisierung des Cholangiokarzinoms hat genetische Veränderungen identifiziert, die die Tumorentstehung fördern könnten, einschliesslich Veränderungen in Genen, die für FGFRs kodieren [54, 78].</p> <p>Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Translokationen sind die häufigste FGFR-Veränderung beim Cholangiokarzinom und mit einem indolenteren Krankheitszustand assoziiert [47, 79]. Diese Fusionen werden bei 13% bis 15% der CCA-Patienten und fast exklusiv im intrahepatischem Cholangiokarzinom gefunden [9, 54, 55] [80]. Intrahepatische Erkrankungen machen in Deutschland 35% aller malignen biliären Karzinome aus, während 41 % extrahepatischer Lokalisation sind und 23 % Gallenblasenkarzinome [27]. Andere FGF/FGFR-Veränderungen sind nicht so häufig, können jedoch bei den Patienten mit extrahepatischen Cholangiokarzinomen gefunden werden [9, 81-83]</p>

		<p>INCB054828 ist ein Inhibitor der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen, der für die Behandlung des Cholangiokarzinoms indiziert ist. Eine abnorme Signalübertragung durch FGFR, die auf eine Genamplifikation oder -Mutation, chromosomale Translokation und ligandenabhängige Aktivierung der Rezeptoren zurückzuführen ist, wurde bei mehreren Subtypen von humanen Krebserkrankungen nachgewiesen. Die Signalübertragung durch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor trägt vermutlich zur Entwicklung von bösartigen Tumoren bei, indem sie die Proliferation, das Überleben, die Migration und die Angiogenese von Tumorzellen fördert [55, 78].</p> <p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom einschließlich FGFR2-Translokationen, bei denen eine vorherige Therapie versagt hat.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	<p>Probanden/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))</p>	<p>Die Studie wurde in 67 Zentren in den USA, Südkorea, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, Deutschland, Belgien, Israel, Spanien, Taiwan und Japan durchgeführt.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Männer und Frauen, die 18 Jahre oder älter sind.</li> <li>Histologisch oder zytologisch bestätigtes fortgeschrittenes/metastatisches oder inoperables Cholangiokarzinom. Die Probanden werden 1 von 3 Kohorten zugeordnet: <ol style="list-style-type: none"> <li>Kohorte A: FGFR2-Translokationen mit einem dokumentierten Fusionspartner im zentralen Laborbericht</li> <li>Kohorte B: sonstige FGF/FGFR-Änderungen</li> <li>Kohorte C (nur US): negativ für FGF/FGFR-Änderungen</li> </ol> </li> <li>Radiographisch messbare Krankheit nach RECIST v1.1.</li> <li>Dokumentation des FGF/FGFR-Genveränderungsstatus</li> <li>Dokumentierter Krankheitsverlauf nach mindestens 1 Linie vorheriger systemischer Therapie.</li> <li>Archivierte Tumorprobe (formalinfixierter, paraffineingebetteter [FFPE] Tumorblock oder etwa 15 Objektträger) oder die Bereitschaft, sich einer Vorbehandlungstumorbiopsie zu unterziehen, um einen Tumorblock oder ungefärbte Objektträger zu erhalten. Archivierte Tumorbiopsien sind akzeptabel und sollten nicht älter als 2 Jahre sein (vorzugsweise &lt; 1 Jahr und wenn möglich seit Abschluss der letzten Behandlung entnommen); Personen mit einem Sequenzierungsbericht des zentralen Genomlabors innerhalb von etwa 2 Jahren nach dem Screening sind von der Notwendigkeit einer Tumorbiopsie befreit, aber eine Tumorprobe sollte dem Sponsor zur Verfügung gestellt werden, falls verfügbar.</li> <li>Lebenserwartung ≥ 12 Wochen.</li> <li>Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 bis 2.</li> <li>Bereitschaft, eine Schwangerschaft oder die Zeugung von Kindern zu vermeiden, basierend auf den folgenden Kriterien:</li> </ol>

		<p>a. Frau mit nicht-gebärfähigem Potential (d. h. chirurgisch steril mit einer Hysterektomie und/oder bilateraler Oophorektomie ODER <math>\geq 12</math> Monate Amenorrhoe).</p> <p>b. Frau im gebärfähigen Alter, die beim Screening und vor der ersten Dosis am ersten Tag einen negativen Schwangerschaftstest hat und sich bereit erklärt, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft (mit mindestens 99 %iger Sicherheit) vom Screening bis zur Sicherheitskontrolle zu vermeiden. Erlaubte Methoden, die mit mindestens 99 %iger Sicherheit eine Schwangerschaft verhindern können, sollten der Testperson mitgeteilt und ihr Verständnis bestätigt werden. Bei der End of Trial-Visite wird ein Schwangerschaftstest zur Nachkontrolle durchgeführt.</p> <p>c. Mann, der sich bereit erklärt, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um die Zeugung von Kindern (mit mindestens 99 %iger Sicherheit) bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Behandlung (1 Spermienzyklus) zu vermeiden. Erlaubte Methoden, die mit mindestens 99 %iger Sicherheit eine Schwangerschaft verhindern, sollten der Testperson mitgeteilt und ihr Verständnis bestätigt werden.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorheriger Erhalt eines selektiven FGFR-Inhibitors.</li> <li>2. Behandlung mit einem anderen Studienmedikament für eine beliebige Indikation aus irgendeinem Grund oder Erhalt von Krebsmedikamenten innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die Versuchspersonen müssen sich von den unerwünschten Ereignissen von zuvor verabreichten Therapien erholt haben (<math>\text{Grad} \leq 1</math> oder zu Beginn der Vorbehandlung).</li> <li>3. Unbehandelte Metastasen im Gehirn oder Zentralnervensystem (ZNS) oder fortgeschrittene Hirn-/ZNS-Metastasen (z. B. Hinweise auf neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen oder neue neurologische Symptome, die auf Hirn-/ZNS-Metastasen zurückzuführen sind). Probanden mit zuvor behandelten und klinisch stabilen Hirn-/ZNS-Metastasen, die für <math>\geq 4</math> Wochen ohne Kortikosteroide sind, sind zugelassen</li> <li>4. Eine bekannte zusätzliche Malignität haben, die fortschreitet oder eine aktive Behandlung erfordert. Ausnahmen sind Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelkarzinome der Haut, in situ Karzinome des Gebärmutterhalses oder andere nicht-invasive oder indolente Malignome, die potenziell kurativ behandelt wurden.</li> <li>5. schwanger sind oder stillen.</li> <li>6. Anormale Laborparameter haben: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Gesamtbilirubin <math>\geq 1,5 \times</math> Obergrenze des Normalwerts (ULN; <math>\geq 2,5 \times</math> ULN bei Gilbert-Syndrom oder Lebererkrankung).</li> <li>b. AST und ALT <math>&gt; 2,5 \times</math> ULN (AST und ALT <math>&gt; 5 \times</math> ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen).</li> <li>c. Kreatinin-Clearance <math>\leq 30</math> mL/min basierend auf Cockcroft-Gault.</li> <li>d. Serumphosphat <math>&gt;</math> institutionelle ULN.</li> <li>e. Serumkalzium außerhalb des institutionellen Normalbereichs oder Serumalbumin-korrektes Kalzium außerhalb des institutionellen Normalbereichs, wenn das</li> </ol> </li> </ol>
--	--	---

		<p>Serumalbumin außerhalb des institutionellen Normalbereichs liegt.</p> <p>f. Kaliumspiegel &lt; institutionelle Untergrenze des Normalbereichs; eine Supplementierung kann zur Korrektur des Kaliumspiegels während des Screenings verwendet werden.</p> <p>7. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus (HIV) oder positives Resultat im Immunoassay, die nach lokalen Standards bestätigt wurde (HINWEIS: Der HIV-Screeningtest ist für US-Personen optional, aber Personen mit bekannter Vorgeschichte einer HIV-Infektion werden ausgeschlossen).</p> <p>8. Nachweis einer aktiven Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis C-Virus (HCV).</p> <p>9. Hat eine Vorgeschichte oder das Vorhandensein eines anormalen EKGs, das nach Meinung des Prüfarztes klinisch aussagekräftig ist. Probanden mit einem Screening-QTcF-Intervall &gt; 450 Millisekunden werden ausgeschlossen.</p> <p>10. Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen oder unkontrollierten Herzerkrankung einschließlich instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association oder therapiebedürftiger Arrhythmie. Probanden mit einem Herzschrittmacher und gut kontrolliertem Rhythmus für mindestens 1 Monat vor der ersten Dosis sind erlaubt.</p> <p>11. Sie haben sich innerhalb von 28 Tagen vor dem Zyklus 1 Tag 1 einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen, der nicht im Zusammenhang mit der Diagnose steht.</p> <p>12. Unzureichende Erholung von der Toxizität und/oder Komplikationen einer größeren Operation vor Beginn der Therapie.</p> <p>13. Schwangere oder stillende Frauen oder Versuchspersonen, die innerhalb der geplanten Studiendauer schwanger werden oder Kinder erwarten, oder Vater von Kindern, beginnend mit dem Screening-Besuch bis zum Abschluss des Sicherheits-Follow-up-Besuchs (90 Tage ab dem Datum der letzten Dosis für männliche Versuchspersonen).</p> <p>14. Begleitende Krebstherapie (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation, Immuntherapie, biologische Therapie, Hormontherapie, Untersuchungstherapie oder Tumorembolisation).</p> <p>15. Vorherige Bestrahlungstherapie, die innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht wurde. Die Versuchspersonen müssen sich von jeglicher strahlenbedingten Toxizität erholt haben, keine Kortikosteroide benötigen und keine Strahlungspneumonitis hatten. Bei palliativer Bestrahlung von Nicht-ZNS-Erkrankungen ist eine 2-wöchige Auswaschung erlaubt.</p> <p>16. Anamnese und/oder aktueller Nachweis einer ektopischen Mineralisierung/Kalzifizierung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Weichgewebe, Nieren, Darm, Myokardie oder Lunge, mit Ausnahme verkalkter Lymphknoten und asymptomatischer Arterien- oder Knorpel-/Sehnenverkalkung.</p> <p>17. Aktuelle Hinweise auf eine klinisch signifikante Hornhaut- oder Netzhauterkrankung, die durch eine augenärztliche Untersuchung bestätigt wurden.</p> <p>18. Gegenwärtige Anwendung verbotener Medikamente: CYP3A4-Hemmern oder Induktoren, selektive FGFR-Inhibitoren (andere als das Studienmedikament), andere Studienmedikamente, jede Anti-Krebs Medikation ausgenommen von INCB054828</p>
--	--	---

		<p>19. Verwendung von potenten CYP3A4-Hemmern oder Induktoren innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Topisches Ketoconazol ist erlaubt.</p> <p>20. Bekannte Überempfindlichkeit oder schwere Reaktion auf INCB054828 oder Hilfsstoffe des Studienmedikaments INCB054828.</p> <p>21. Unfähigkeit oder Unwahrscheinlichkeit, den Dosisplan und die Studienauswertungen nach Meinung des Prüfers einzuhalten.</p> <p>22. Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen.</p> <p>23. Unfähigkeit oder Unwilligkeit, INCB054828 zu schlucken, oder signifikante GI-Störung(en), die die Absorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung beeinträchtigen könnten.</p> <p>24. Jede Kondition, die nach dem Urteil des Prüfarztes die volle Teilnahme an der Studie, einschließlich der Verabreichung von Studienmedikation und der Teilnahme an den vorgeschriebenen Studienbesuchen, behindern würde, ein signifikantes Risiko für die Versuchsperson darstellt oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt.</p> <p>25. Versuchspersonen mit einer Vorgeschichte von Hypovitaminose D, die supraphysiologische Dosen benötigen, um den Mangel auszugleichen. Probanden, die Vitamin-D-Nahrungsergänzungen erhalten, sind zugelassen</p> <p>Studiendauer:          Beginn/Ende 16. Januar 2017 - 11. Juni 2021 (geplant)          Geplantes primäres Studienende (endgültiges Datenerhebungsdatum für den primären Endpunkt): 11. Juni 2021          Erster Datenschnitt: 22. März 2019</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Patienten wurden mit Pemigatinib wie folgt behandelt:          Pemigatinib 13,5 mg, 1x täglich, oral, selbst verabreicht im 21-tägigen Zyklus (2 Wochen mit Behandlung und 1 Woche Therapiepause)</p> <p>Aufteilung der Patienten in Kohorten nach Tumor <i>FGF/FGFR2</i>-Status</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte A: <i>FGFR2</i>-Translokation (n=107)</li> <li>• Kohorte B: Andere <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n=20)</li> <li>• Kohorte C: negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n=18)</li> </ul>
5	Studienziele	<p>Ziele</p> <p>Primäres Ziel: Bewertung der Wirksamkeit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom mit <i>FGFR2</i>-Translokation, bei denen mindestens eine vorherige Behandlung fehlgeschlagen ist.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom mit verschiedenen molekularen Subtypen.</li> <li>• Untersuchung der Sicherheit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom</li> <li>• Identifizierung und Bewertung von Kovariablen, die die Pharmakokinetik (PK) von INCB054828 bei dieser</li> </ul>



		<p>Patientenpopulation beeinflussen können, durch eine PK-Analyse der Population. Zusätzlich werden auch Expositions-Ansprechen-Analysen für wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter betrachtet, wenn genügend Daten verfügbar sind.</p> <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Pharmakodynamik.</li> <li>• Die Erforschung potenzieller Biomarker.</li> <li>• Bewertung der Auswirkungen von INCB054828 auf die Lebensqualität.</li> </ul>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrate (ORR) in Probanden mit <i>FGFR2</i>-Translokationen (Kohorte A) basierend auf den RECIST v.1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. Die ORR war definiert als Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen (Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen (<math>\geq 30\%</math> Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien zeigten</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dauer des Ansprechens (DoR) bei objektiven Respondern, definiert Zeit vom Datum des vollständigen oder teilweisen Ansprechens (CR oder PR) bis zum Fortschreiten der Krankheit basierend auf den Kriterien von RECIST v1.1 oder Tod (alle Kohorten),</li> <li>2. Overall Survival (OS) definiert als: erste Dosis bis zum Tod jeglicher Ursache; alle Kohorten</li> <li>3. Krankheitskontrollrate (DCR) definiert als der Anteil der Teilnehmer mit dem besten Gesamtansprechen, d. h. vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen oder stabile Krankheit, basierend auf RECIST v1.1.</li> <li>4. Progressions-freies Überleben (PFS) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. PFS war definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod oder zur Progression der Erkrankung nach RECIST v1.1 Kriterien</li> <li>5. ORR in Probanden mit anderen FGF/FGFR-Veränderungen (Kohorte B) und Probanden negativ für FGF/FGFR-Veränderungen (Kohorte C) und in A und B kombiniert, basierend auf RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]</li> <li>6. Sicherheit und Verträglichkeit von Pemigatinib, erhoben durch die Frequenz, Dauer und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen [Zeitraum: Ab Screening bis Tag 30-35 nach der letzten Behandlung, bis zu 6 Monate], Überprüfung der Befunde von körperlichen Untersuchungen, Veränderungen der Vitalparameter und Elektrokardiogramme; und durch klinische Laborauswertungen von Blut- und Urinproben (alle Kohorten).</li> </ol> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erstellung eines Profils von Tumor- und Blutproben für Ausgangs- und Behandlungscharakteristika, die mit dem Ansprechen, der</li> </ol>

		<p>Resistenz und der Sicherheit in Zusammenhang stehen, einschließlich Untersuchungen von Plasmamarkern sowie Tumor- und Blutzellcharakteristika.</p> <p>2. Vergleich der lokalen genomischen Testergebnisse mit den zentralen genomischen Testergebnissen.</p> <p>3. Bewertung der Lebensqualität (Fragebogen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen [EORTC QLQ]-C30 und EORTC QLQ-BIL21). HINWEIS: Der BIL21 wird nur an Probanden in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea ausgegeben.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregeln)	<p>Für die finale Analyse des primären Endpunkts des ORR sind ca. 100 Probanden mit Dokumentation der FGFR2-Translokation aus dem zentralen Genomik-Labor geplant. Bei den angenommenen Raten von 33% für die Intervention würde eine Stichprobengröße von etwa 100 Probanden mit einer Wahrscheinlichkeit von &gt; 95% ein 95% - Konfidenzintervall mit einer Untergrenze von &gt; 15% ergeben, wobei angenommen wird, dass ein Anteil von 10% der Patienten lost-to follow up sind. Bis zu 20 Probanden werden in die Kohorte B bzw. C (nur USA) aufgenommen, was eine &gt; 80%ige Wahrscheinlichkeit bietet, mindestens 4 Responder in jeder Kohorte zu beobachten, wenn die zugrunde liegende ORR 30% beträgt.</p> <p>Futilitätsanalyse / Abbruchregeln:</p> <p>Für die Kohorte A (FGFR2-Translokation) wurde die Futilitätsanalyse durchgeführt, wenn ca. 25 Probanden in die Kohorte aufgenommen wurden und mindestens 1 Tumor beurteilt oder die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen wurde. Die Kohorte A kann wegen Futilität abgebrochen werden, wenn 2 oder weniger Personen beobachtet werden, für die eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 10 % besteht, dass die ORR &gt; 15 % auf der Grundlage einer Kohorte von 60 Probanden eintritt, Die Kohorten B (andere FGF/FGFR-Änderungen) und C (nur US; negativ für FGF/FGFR-Änderungen) können gestoppt werden, wenn 1 oder weniger Responder innerhalb der ersten 10 Probanden, die mindestens 2 Zyklen Daten haben, beobachtet werden.</p> <p>Dies ist nur eine Richtlinie und nicht verbindlich.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten)	<p>Aufteilung der Patienten in Kohorten nach Tumor FGF/FGFR2-Status</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte A: FGFR2-Translokation (n = 107)</li> <li>• Kohorte B: Andere FGF/FGFR-Veränderungen (n = 20)</li> <li>• Kohorte C: Negativ für FGF/FGFR-Veränderungen (n = 18)</li> </ul>
9	Verblindung	Keine (einarmige, offene Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient. Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.
11	Statistische Methoden zur	<b>Analysepopulationen:</b>

	Bewertung der Zielkriterien	<p>Die Efficacy-Evaluable-Population umfasst alle Probanden, die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte <i>FGF/FGFR</i>-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, sowie alle Probanden (nur USA), die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte negative <i>FGF/FGFR</i>-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Die PP-Population (Per-Protocol) umfasst alle Probanden der Efficacy-Evaluable-Population, die hinreichend konform mit dem Protokoll waren.</p> <p>Die Sicherheitspopulation umfasst alle Probanden, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p><b>Statistische Analysen:</b></p> <p>Die Probanden werden nach Kohorten zusammengefasst, und die Kohortenbestimmung erfolgt auf der Grundlage des vom zentralen Genomik-Labor bestätigten <i>FGF/FGFR</i>-Status.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist der ORR bei Probanden mit <i>FGFR2</i>-Translokationen auf der Grundlage der Ergebnisse des zentralen Genomik-Labors, definiert als der Anteil der Probanden mit dem besten Ansprechen von CR oder PR basierend auf der Bewertung des Scans durch ein unabhängiges zentrales radiologisches Prüfungskomitee (IRC) nach RECIST v1.1 erreicht haben. Die Probanden werden als objektive Responder betrachtet, wenn sie bei einem Besuch nach der Erstuntersuchung vor der ersten Progression (PD, progressive disease) insgesamt das beste Ergebnis in Bezug auf CR oder PR erzielen.</p> <p>Im Allgemeinen ist das beste Gesamtansprechen das beste Ansprechen, welches nach Baseline vor und einschließlich der ersten PD aufgezeichnet wurde, und zwar in der Reihenfolge CR, PR, SD (stable disease, stabile Erkrankung), PD und NE (Nicht ermittelbar). Das beste Gesamtansprechen von CR oder PR muss bestätigt werden, nach der Bestätigungsmethode, die in der Independent Central Review Charter beschrieben ist. Im Falle von SD müssen die Messungen die SD-Kriterien mindestens einmal nach dem Datum der ersten Dosis in einem Mindestabstand von 39 Tagen erfüllen. Probanden, die dieses Kriterium nicht erfüllen, haben die beste Gesamtantwort auf PD, wenn die nächste verfügbare Bewertung PD ergibt, oder NE, wenn keine zusätzliche Bewertung verfügbar ist.</p> <p>Diese Analyse wird auf der Grundlage der Efficacy-Evaluable-Population durchgeführt. Versuchspersonen, die nicht über ausreichende Informationen zur Beurteilung des Ansprechens bei der Erstuntersuchung oder in der Studie verfügen, um den Ansprechstatus angemessen beurteilen zu können, werden in die Nenner für die Berechnung der ORR einbezogen. Der 95 %ige KI für den ORR wird nach der Clopper-Pearson-Methode geschätzt. Der 95% CI für ORR wird nach der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.</p>
--	-----------------------------	---

		<p>Die ORR wird auch auf der Grundlage der per Protokoll-Population als Sensitivitätsanalyse analysiert.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</p> <p>Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse wird für die die Efficacy-Evaluatable-Population durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die objektive Ansprechrate bei Probanden mit <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen, die keine <i>FGFR2</i>-Translokationen aufweisen, bei Probanden, die negativ auf <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen und bei allen Probanden mit <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen wird in der gleichen Weise analysiert wie in der primären Analyse.</li> </ul> </li> <li>• DoR:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei objektiven Respondern ist DoR definiert als die Zeit vom Datum, an dem ein Proband zum ersten Mal CR oder PR auf der Basis von RECIST v1.1 erreicht, bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsverlaufs auf der Basis von RECIST v1.1 oder bis zum Tod. Probanden, die vor dem Analyse-Stichtag ohne Fortschreiten der Krankheit leben, werden zensiert. Die Zensierung der DoR folgt dem gleichen Algorithmus wie die Zensierung der PFS. Die Dauer der Ansprechdaten wird für alle Kohorten nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Gesamtzahl der Responder, die Anzahl der Probanden, die weiter fortgeschritten oder gestorben sind, und die Anzahl der zensierten Probanden werden zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Schätzung der medianen DoR wird mit ihrem 95 %igen KI präsentiert. Der 95 %ige KI für DoR wird nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet [51]. Die DoR-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt.</li> </ul> </li> <li>• DCR:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Krankheitskontrollrate (DCR), definiert als der Anteil der Probanden, die CR, PR oder SD pro RECIST v1.1 erreicht haben, wird auf die gleiche Weise durchgeführt wie die Primäranalyse.</li> </ul> </li> <li>• PFS       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit vom ersten Tag der Einnahme der Studiendosis bis zum vorzeitigen Tod oder Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST v1.1, wie sie vom IRC beurteilt wird. Versuchspersonen, die vor dem Stichtag der Analyse ohne Fortschreiten der Krankheit leben, werden zensiert. Die Zensur für PFS wird der FDA-Anleitung folgen. Daten zum progressionsfreien Überleben werden nach der Kaplan-Meier-Methode für alle Kohorten analysiert. Die Kaplan-Meier-Schätzung der medianen PFS wird mit ihrem 95 %igen KI präsentiert. Die 95 % KI wird nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet [51]. Die</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

		<p>PFS-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Als Gesamtüberleben (OS) wird die Anzahl der Tage vom ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments bis zum Tod aufgrund einer jeglichen Ursache definiert. Versuchspersonen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben sind, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Versuchspersonen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben sind, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Das Datum des Todes wird anhand des Sterberichts und der eCRFs zur Survival Follow-Up bestimmt. Probanden, die zum Zeitpunkt der Analyse als lost to follow-up gemeldet sind oder noch am Leben sind, werden rechts zensiert, und zwar zu dem früheren der beiden Zeitpunkte, dem Datum, an dem der Proband zuletzt lebend bekannt war, und dem Stichtag der klinischen Daten für die Analyse. Das letzte bekannte lebende Datum ist definiert als das spätere Datum des letzten Studienbesuchs und das Datum, an dem der Proband das letzte Mal aus den Survival Follow-Up- und Probanden-Status eCRFs lebendig bekannt war.</li> </ul> </li> </ul> <p>Das Gesamtüberleben wird nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Kaplan-Meier-Schätzung des medianen OS wird mit 95 % KI präsentiert. Der 95 %ige KI für OS wird nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet [51]. Die OS-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt.</p> <p>Weitere Wirksamkeitsanalysen:</p> <p>Bewertung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21</p> <p>European Organization for Research and Treatment Center (EORTC) QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 Messungen und Veränderungen von der Baseline bis zu jedem Besuch, bei dem sowohl EORTC QLQ-C30 als auch EORTC QLQ-BIL21 gemessen werden, werden deskriptiv für die Kohorten A, B und C zusammengefasst. HINWEIS: Das EORTC QLQ-BIL21 wird nur an Probanden verabreicht, die in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea eingeschrieben sind. Die Punktzahlen für jede Skala werden auf der Grundlage der Antworten aus den 30 Fragen unter Verwendung der Zuordnung von Fragen zu Skalen berechnet. Die Rohwerte der einzelnen Skalen sind die Mittelwerte der Itemwerte, die zur Skala beitragen, und der standardisierte Wert ist eine lineare Transformation des Rohwertes, so dass der Bereich zwischen 0 und 100 liegt. Ein höherer standardisierter Score repräsentiert ein höheres/besseres Niveau der Funktionsfähigkeit/QoL oder ein höheres/verschlechtertes Niveau der Symptome.</p> <p>Der Rohwert ist der Mittelwert der nicht fehlenden Itemwerte, wenn die Anzahl der fehlenden Itemwerte weniger als 50 % der Items ausmacht,</p>
--	--	--

		<p>die zur Skala beitragen. Andernfalls wird der Rohwert als fehlend betrachtet.</p> <p>Die Spanne sei die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum einer Roh-Skala, die für den globalen Gesundheitszustand/QLQ 6 und für alle anderen Skalen 3 beträgt. Der standardisierte Score für die funktionale Skala wird wie folgt berechnet:</p> $\left(1 - \frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$ <p>Für alle anderen Skalen wird die standardisierte Punktzahl wie folgt berechnet:</p> $\left(\frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$ <p>Der EORTC QLQ-BIL21-Score für jede der 5 Multi-Item-Skalen und 3 Einzel-Item-Skalen bei jedem Besuch, bei dem die Variable gemessen wird, sowie die Veränderung von der Baseline zu jedem Besuch werden für die Kohorten A, B bzw. C deskriptiv zusammengefasst. Die Punktzahlen für jede Skala werden auf der Grundlage der Antworten aus den 21 Fragen unter Verwendung der Zuordnung von Fragen zu Skalen berechnet</p> <p>Die Rohwerte der einzelnen Skalen sind die Mittelwerte der Itemwerte, die zur Skala beitragen, und der standardisierte Wert ist eine lineare Transformation des Rohwertes, so dass der Bereich zwischen 0 und 100 liegt. Ein höherer standardisierter Score repräsentiert ein höheres/verschlechtertes Niveau der Symptome.</p> <p>Der Rohwert ist der Mittelwert der nicht fehlenden Itemwerte, wenn die Anzahl der fehlenden Itemwerte weniger als 50 % der Items ausmacht, die zur Skala beitragen. Andernfalls wird der Rohwert als fehlend betrachtet.</p> <p>Die Spanne sei die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum einer Rohskala, die für alle Skalen 3 beträgt. Der standardisierte Score wird berechnet durch:</p> $\left(\frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$ <p>Lokale und zentrale Ergebnisse genomischer Tests:</p> <p>Bei Probanden mit sowohl lokalen als auch zentralen genomischen Testergebnissen wird die Anzahl der Probanden mit zentral bestätigten Ergebnissen und die Anzahl der Probanden mit abweichenden Ergebnissen tabellarisch aufgelistet.</p> <p>Sicherheitsanalysen:</p> <p>Die Analysen für diesen Abschnitt werden für die Safety-Population bereitgestellt. Zusammenfassende Tabellen können gegebenenfalls durch Auflistungen ersetzt werden. Beispielsweise kann eine AE-Häufigkeitstabelle durch eine Auflistung ersetzt werden, wenn sie nur</p>
--	--	---

		<p>einige wenige eindeutige Preferred Terms enthält, die zu relativ wenigen Probanden gemeldet wurden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE):</p> <p>Eine TEAE ist jede UE, welche entweder zum ersten Mal gemeldet wird oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses nach der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die Analyse von UEs wird auf TEAEs beschränkt sein, aber die Datenlisten werden alle UEs umfassen, unabhängig von ihrem Zeitpunkt der Verabreichung des Studienmedikaments. Unerwünschte Ereignisse werden nach dem von MedDRA Preferred Term und der Systemorganklasse tabellarisch aufgeführt. Der Schweregrad der UEs wird auf der Grundlage des CTCAE v4.03 des National Cancer Institute (NCI) unter Verwendung der Grade 1 bis 4 (NCI 2010) ermittelt. Eine Bewertungsskala (Schweregrad) wird für jeden AE-Term zur Verfügung gestellt. Wenn die Toxizität nicht in den Kriterien von CTCAE v4.03 enthalten ist, wird sie auf einer Skala von 1 bis 4 wie folgt eingestuft: 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer und 4 = lebensbedrohlich. Jede Toxizität wird auf der Grundlage des am schlimmsten erreichten Niveau eingestuft, nicht auf der Grundlage des Niveaus, das sie möglicherweise erreicht hätten, wenn sie nicht behandelt worden wären. Wenn sich die Intensität eines AE im Laufe der Zeit während eines Berichtszeitraums ändert (z. B. zwischen Besuchen), wird jede Änderung der Intensität als AE gemeldet, bis das Ereignis abklingt.</p> <p>Die Untergruppe von UEs, die nach Ansicht des Prüfarztes einen Zusammenhang mit dem zu untersuchenden Medikament aufweist, wird als behandlungsbezogene UEs betrachtet. Wenn der Prüfer die Relation der AE zum Prüfpräparat nicht angibt, gilt die UE als behandlungsbezogen. Die Inzidenz von UEs und behandlungsbezogenen UEs wird tabellarisch dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden ebenfalls tabellarisch aufgeführt.</p> <p>Spezifische Kategorien klinisch auffälliger UEs werden in die Betrachtung einbezogen, und die Anzahl der Probanden mit mindestens einem Ereignis innerhalb jeder Gruppe wird angegeben. Solche Gruppen bestehen aus UEs, für die ein spezifisches klinisches Interesse im Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht, oder aus UEs, die in ihrer Art ähnlich (wenn auch nicht identisch) sind. Die Gruppen werden gemäß Tabelle 4-127 definiert. Alle klinisch bedeutsamen UEs werden durch Überprüfung des bevorzugten Begriffs gemäß dem aktuellen MedDRA v21.1 definiert.</p> <p>Tabelle 4-127: Klinisch auffällige unerwünschte Ereignisse</p> <table border="1" data-bbox="603 1704 1385 1973"> <tr> <td data-bbox="603 1704 997 1973">Seröse Netzhautablösung</td> <td data-bbox="997 1704 1385 1973">Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale</td> </tr> </table>	Seröse Netzhautablösung	Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale
Seröse Netzhautablösung	Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale			

			Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie
		Nageltoxizität	Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbitterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelerkrankungen, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelriss, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomade, Onychomykose, Paronychie, Pilzparonychie
		Hyperphosphatämie	Hyperphosphatämie, erhöhter Blut-Phosphatspiegel
		Hypophosphatämie	Hypophosphatämie erniedrigter Blut-Phosphatspiegel
		<p>Für klinisch auffällige, in Tabelle 4-127 identifizierte UEs werden Time-to-First-Event-Analysen durchgeführt.</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ist definiert als die Zeit vom Beginn des Studienmedikaments bis zum Datum des ersten Auftretens eines UE, d. h. die Zeit in Tagen wird berechnet als (Datum des ersten Auftretens des UE) - (Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments) + 1. Ein Proband wird für die Zeit bis zum Auftreten zensiert, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Proband stirbt ohne ein Ereignis.</li> <li>○ Der Proband erhält eine neue Krebstherapie ohne Ereignis oder bevor das Ereignis eingetreten ist.</li> <li>○ Der Proband bricht die Studienbehandlung ereignislos ab (bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung).</li> <li>○ Der Proband befindet sich am Ende der Studie noch immer in Behandlung, ohne dass ein Ereignis eingetreten ist.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Wenn kein Ereignis eingetreten ist, wird als Zensierungsdatum das früheste der folgenden Daten verwendet: Datum der letzten Dosis + 30 Tage, Cutoff der Analyse, Beginn einer neuen Krebstherapie und Tod.</li> <li>● Die Analysen werden Folgendes umfassen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeitpunkt des Beginns der ersten neuen TEAE (beliebiger Grad)</li> <li>○ Zeit bis zum Beginn des ersten neuen TEAE der Stufe 3 oder höher</li> </ul> </li> <li>● Probanden, die INCB054828 einnehmen, können Hyperphosphatämie entwickeln, was eine bekannte Wirkung von selektiven FGFR-Hemmern ist. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden mit mindestens einem Hyperphosphatämie-Ereignis werden tabellarisch aufgelistet.</li> </ul>	



		<p><b>Klinische Labortests</b></p> <p>Labortestwerte außerhalb des Normalbereichs werden auf der Grundlage der Normalbereiche für das klinische Referenzlabor auf ihren Schweregrad hin untersucht. Die Inzidenz abnormaler Laborwerte und Verschiebungstabellen relativ zum Ausgangswert werden tabellarisch dargestellt.</p> <p>Die Labordaten werden mit Hilfe von CTCAE v4.03 in die Grade 1 bis 4 eingestuft. Für die Labordaten werden die folgenden Zusammenfassungen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl und Prozentsatz der Testpersonen mit dem schlechtesten CTCAE-Grad nach der Baseline (unabhängig vom Baseline-Wert). Jeder Proband wird nur für den schlechtesten Grad gezählt, der nach dem Ausgangswert beobachtet wurde.</li> <li>- Verschiebungs-Tabellen von der Basislinie zum schlechtesten Post-Baseline-Wert unter Verwendung des CTCAE-Grades.</li> <li>- Bei Laborparametern, für die keine CTCAE-Grade definiert sind, Verschiebungs-Tabellen zum schlechtesten Post-Baseline-Wert unter Verwendung der Klassifizierungen niedrig/normal/hoch auf der Grundlage von Laborreferenzbereichen.</li> </ul> <p><b>Vitalfunktionen</b></p> <p>Für die Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atemfrequenz und Körpertemperatur) werden zu jedem Beurteilungszeitpunkt deskriptive Statistiken und die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ermittelt. Die Ergebnisse der Vitalzeichen werden auf klinisch auffällige Anomalien überprüft und Probanden mit klinisch auffälligen Vitalzeichenanomalien werden aufgelistet. Ein Wert gilt als "Alarm"-Wert, wenn er außerhalb des festgelegten Bereichs liegt und eine Veränderung von &gt; 25% gegenüber dem Ausgangswert aufweist.</p> <p><b>Elektrokardiogramm</b></p> <p>Deskriptive Statistiken und die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden für jeden EKG-Parameter zu jedem Bewertungszeitpunkt bestimmt. Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden unter Verwendung des Durchschnitts aller nicht fehlenden Werte vor der ersten Dosis von INCB054828 als Ausgangswert berechnet. Die Elektrokardiogramm-Ergebnisse werden auf klinisch auffällige Anomalien nach vordefinierten Kriterien überprüft. Alarm-EKG-Werte sind sowohl als absoluter Wert außerhalb des definierten Bereichs als auch als prozentuale Änderung größer als 25% (QRS 30%) definiert. Probanden, die klinisch auffällige EKG-Anomalien aufweisen, werden identifiziert und aufgelistet.</p> <p><b>Pharmakokinetische Analyse</b></p> <p>Die Daten werden mit Hilfe von Standardmethoden der Populations-PK unter Verwendung geeigneter Software (z.B. NONMEM) analysiert. Es wird versucht, die Auswirkung demographischer Merkmale und</p>
--	--	--

		<p>Baseline-Merkmale (z.B. Alter, Gewicht, Geschlecht, Ethnie, Nierenfunktion, FGF/FGFR-Veränderungsstatus) auf das PK-Profil der Population zu bewerten. Zusätzlich werden auch Expositions-Responseanalysen für wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter in Betracht gezogen, wenn genügend Daten verfügbar sind.</p> <p>Interims-Analyse:</p> <p>Futilitätsanalyse</p> <p>Für die Kohorte A (<i>FGFR2</i>-Translokation) wird eine Futilitäts-Analyse durchgeführt, wenn ca. 25 Probanden in die Kohorte aufgenommen wurden und mindestens 1 Tumor beurteilt wurde oder die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen wurde. Die Kohorte A kann wegen Futilität abgebrochen werden, wenn 2 oder weniger Responder beobachtet werden, für die bei der abschließenden Analyse auf der Grundlage einer Kohorte mit 60 Probanden, wie ursprünglich vor Amendment 5 geplant, eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 10% besteht, dass sie einen ORR &gt; 15% beanspruchen. Diese Regel dient lediglich als Richtlinie und ist nicht bindend.</p> <p>Die Kohorten B (andere FGF/FGFR-Änderungen) und C (nur Vereinigte Staaten; negativ für FGF/FGFR-Änderungen) können gestoppt werden, wenn 1 oder weniger Responder innerhalb der ersten 10 in die Kohorte aufgenommenen Probanden beobachtet werden, die mindestens 2 Datenzyklen haben. Diese Regel dient nur als Richtlinie und ist nicht bindend.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</p> <p>Subgruppen werden auf der Grundlage der folgenden Subjektmerkmale und Basisvariablen für diejenigen Subjekte gebildet, deren Daten verfügbar sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterskategorie (&lt; 65 Jahre vs. 65 &lt; 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (weiblich vs. männlich)</li> <li>• Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)</li> <li>• Ausgangswert der ECOG-Performance (0 vs. 1/2)</li> <li>• Metastatische Erkrankung vorhanden (ja vs. nein)</li> <li>• Linien der vorherigen Therapie (1 Linie vs. 2 Linien vs. ≥ 3 Linien)</li> <li>• Hat eine frühere Platinbehandlung erhalten (ja vs. nein)</li> <li>• Grad der Nierenschädigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)</li> <li>• Grad der Leberfunktionsbeeinträchtigung (normal vs. leicht vs. mäßig vs. schwer)</li> </ul> <p>Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse nach FGFR2-Rearrangement-Partner durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGFR2-Rearrangement-Partner BICC1 vs. andere FGFR2-Rearrangement-Partner</li> </ul> <p>Der primäre Endpunkt wird für Subgruppen zusammengefasst, und für jede Subgruppe wird ein Forest Plot des ORR und seiner 95 %-igen KI erstellt.</p>
--	--	---

		<p>Subgruppenanalysen für sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: Das progressionsfreie Überleben für die Kohorte A wird für jede Untergruppe analysiert, wie für den primären Endpunkt dargestellt, mit Ausnahme der Nieren- und Leberschädigung. Wenn in jeder Subgruppe genügend Probanden vorhanden sind, werden Forest-Plots mit medianer PFS und deren 95 %-igem KI für jede Subgruppe zur Verfügung gestellt.</li> <li>• DoR: Eine Subgruppenanalyse der DoR für die Kohorte A wird für den Grad der Nierenschädigung und für den Grad der Leberschädigung durchgeführt, wenn in jeder Subgruppe genügend Responder vorhanden sind.</li> </ul> <p>Addendum zum CSR</p> <p>Im Addendum zum CSR wurden DoR Daten zum zweiten Datenschnitt zum 30. August 2019 präsentiert. Der Zweck der zweiten Analyse lag darin aktualisierte Daten zur DoR der 38 Probanden mit FGFR-2 Rearrangement (Kohorte A) zur Verfügung zu stellen, die zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (22. März 2019) ein IRC-untersuchtes, bestätigtes objektives Tumoransprechen aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach der gleichen Methodik wie im SAP beschrieben.</p> <p>CSR Addendum 2</p> <p>Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, zur Verfügung gestellt. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie der 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“) hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits-Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt zum 07. April 2020 im Anhang dargestellt.</p> <p>Zu diesem Datenschnitt ergeben sich aufgrund des Einschlusses eines weiteren Probanden in die Population folgende Änderungen der Analyse-Populationen:</p> <p>Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom April 2020 waren 147 Probanden in die Studie eingeschlossen. Diese 147 Patienten bildeten die Safety-Population. Die Probanden wurden entsprechend ihres <i>FGF/FGFR</i>-Status zur Kohorte A, B oder C zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte A: <i>FGFR2</i>-Translokation (n = 108)</li> <li>- Kohorte B: Andere <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 20)</li> <li>- Kohorte C: Negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 17)</li> </ul> <p>Für einen Probanden aus der Kohorte C war der <i>FGF/FGFR</i>-Status nicht bekannt und er wurde aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen. Ein Proband der Kohorte C mit unbekanntem <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde zum initialen Datenschnitt fälschlicherweise der Kohorte C zugeordnet. Dies wurde mit dem aktuellen Datenschnitt</p>
--	--	---

		<p>korrigiert und der Proband aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen, Damit bildeten 145 Patienten die Efficacy-Evaluable-Population ab.</p> <p>Die Per-Protocol Population (PP-Population) umfasste 142 Patienten. Drei Teilnehmer der Efficacy-Evaluable-Population wurden aufgrund von Haupt-Protokollabweichungen aus der PP-Population ausgeschlossen. Ein Proband hatte zuvor 11 Tage lang eine FGFR-Inhibitortherapie erhalten, die innerhalb von 30 Tage vor der ersten Pemigatinib-Dosis lag, und zwei Probanden wurden während der Studie einer Resektion unterzogen. Von diesen beiden Patienten hatte einer eine rechtsseitige Hepatektomie, die vor der Aufnahme in die Studie nicht resizierbar war, es aber während der Studie wurde, und der andere wurde operiert, um maligne Lungenläsionen zu entfernen.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>12</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Charts (Abbildung 4-69 und Abbildung 4-70) im Anschluss an diese Tabelle.
<b>13</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studiendauer:</p> <p>Beginn/Ende 16. Januar 2017 - 11. Juni 2021 (geplant)</p> <p>Die Studie ist noch laufend und es werden die Informationen zum aktuellen Datenschnitt präsentiert: Initialer Datenschnitt vom 22. März 2019; Aktualisierte DoR Daten zum 2. Datenschnitt vom 30. August und Daten zum OS vom 3. Datenschnitt zum 15. Oktober 2019 sowie Update von ausgewählten Endpunkten zur Wirksamkeit und Sicherheit zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020.</p> <p>Geplante finale Auswertung primärer Endpunkt: 11. Juni 2021</p>
<b>14</b>	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1
<b>15</b>	Entsprechung/Äquivalenz zu Baseline und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar, da es sich um eine einarmige Studie handelt
<b>16</b>	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy-Evaluable-Population: alle Probanden, die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte <i>FGF/FGFR</i>-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, sowie alle Probanden (nur USA), die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte negative <i>FGF/FGFR</i>-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (n = 145)</li> <li>Safety-Population: Alle Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben (n = 146)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-Population: alle Probanden der Efficacy-Evaluable-Population, die hinreichend konform mit dem Protokoll waren (n = 142)</li> </ul>
<b>17</b>	Ergebnisse und Schätzmethoden	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
<b>18</b>	Zusätzliche Analysen	Zusätzliche Sicherheitsauswertungen wie z. B. körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG), wurden nach Protokoll durchgeführt.
<b>19</b>	Unerwünschte Ereignisse	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.8
Diskussion		
<b>20</b>	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	siehe Abschnitt 4.4.1
<b>21</b>	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
<b>22</b>	Bewertung der Evidenz	Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt ist das Evidenzlevel als niedrig zu bewerten (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1)
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



**CONSORT 2010 Flow Diagram**

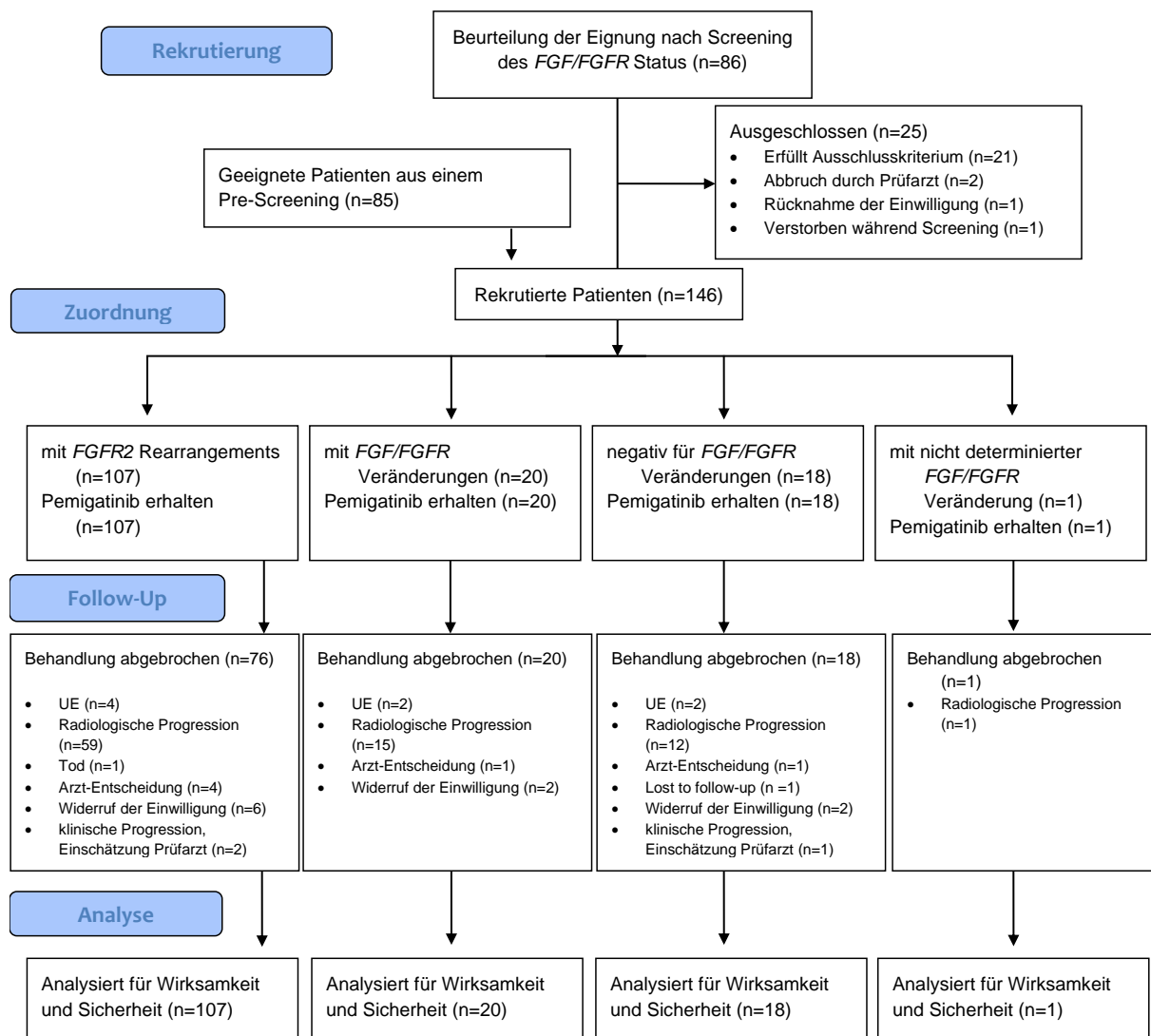


Abbildung 4-69: Flow-Diagramm der Studie FIGHT-202 nach CONSORT 2010 zum initialen Datenschnitt vom 22. März 2019



CONSORT 2010 Flow Diagram

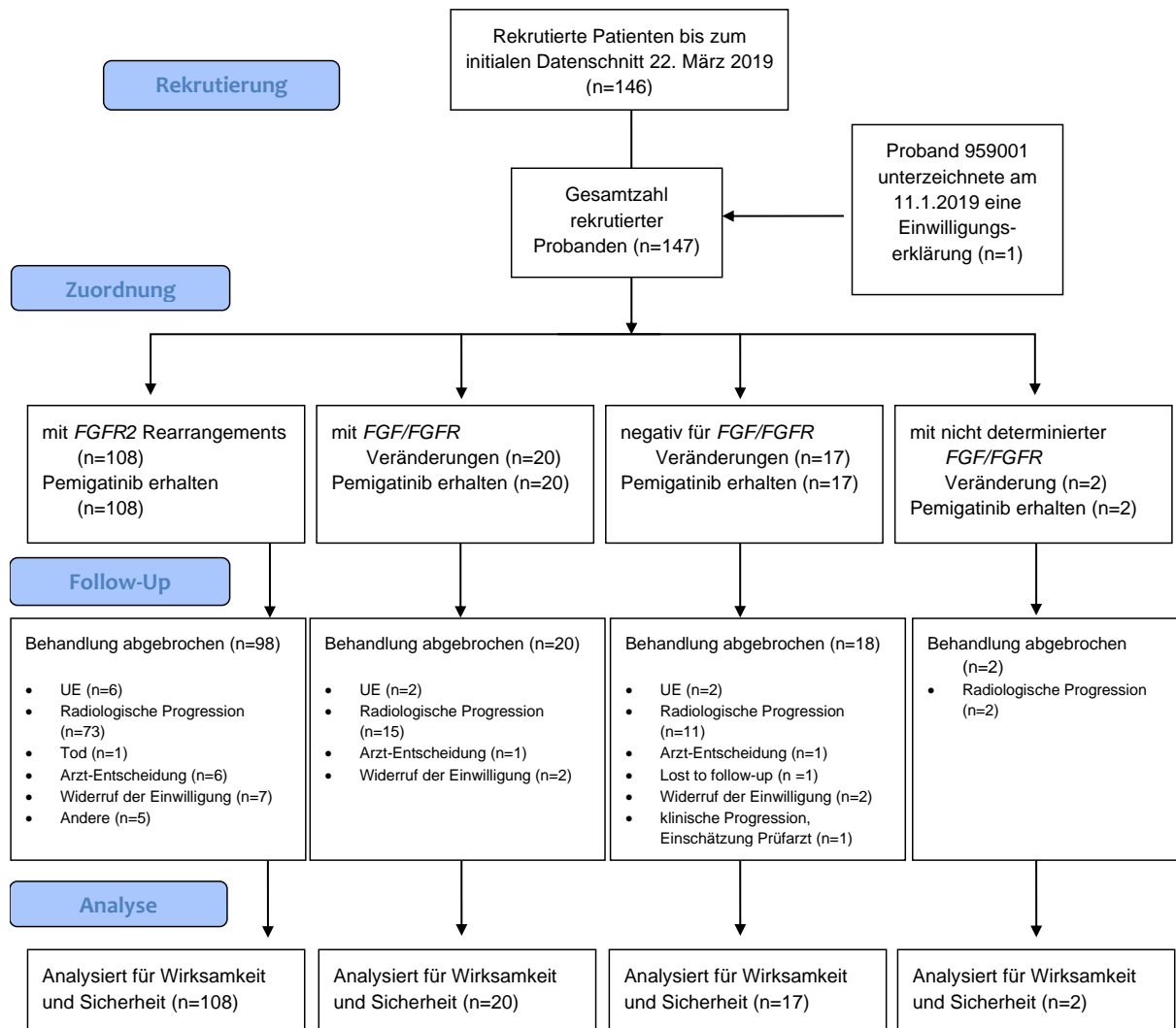


Abbildung 4-70: Flow-Diagramm der Studie FIGHT-202 nach CONSORT 2010 zum 4. Datenschnitt vom 07. April 2020

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Jain et al. 2018 nach STROBE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzungen Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	<p>Die genetischen Aberrationen (GA) der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Gene (<i>FGFR</i>) treten bei schätzungsweise 10% bis 16% der intrahepatischen Cholangiokarzinome (CCA) auf. Der natürliche Verlauf, prognostische Einfluss, die Response auf eine anti-<i>FGFR</i>-Therapie und der klinische Phänotyp von CCA mit <i>FGFR</i>-GAs sind bisher nicht im Detail beschrieben.</p> <p>In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten mit diagnostiziertem biliären Karzinom und bekannten genetischen Status des <i>FGFR</i> untersucht, die im Beobachtungszeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2015 diagnostiziert wurden und ein Follow-up von mindestens 3 Monaten aufwiesen. Es wurde der natürliche Verlauf, der prognostische Einfluss von <i>FGFR</i> GAs, die Response auf eine anti-<i>FGFR</i>-Therapie und der klinische Phänotyp von Patienten mit biliären Karzinomen und bekannten genetischen Status des <i>FGFR</i> untersucht.</p> <p>Primäres Studienziel: Das Gesamtüberleben (Overall Survival) ab dem Zeitpunkt der initialen Diagnose durch Biopsie bis zum Zeitpunkt des Todes Sekundäre Studienziele: Progressions-freies-Überleben (PFS) ab dem Zeitpunkt der Diagnose bis zum Zeitpunkt der radiologischen Progression oder Tod</p>
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	<p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Studie, basierend auf den klinischen Datenbanken oder Registern der beteiligten vier Krebszentren.</p> <p><b>Beobachtungsgruppen:</b> Folgende Gruppen wurden in Bezug auf die beschriebenen Studienziele untersucht: - positiv für <i>FGFR</i> GA - negativ für <i>FGFR</i> GA (<i>FGFR wt</i>)</p>
5	Rahmen Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	<p><b>Setting</b> In dieser multizentrischen Studie wurden retrospektiv Daten aus den vier Haupt-Krebszentren in den USA erhoben: University of Texas MD Anderson Cancer Center, Ohio State University Cancer Center, Mayo Clinic und University of California.San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center</p> <p><b>Zeitlicher Rahmen</b> In der Studie wurden Daten aus den klinischen Datenbanken oder Registern der vier eingeschlossenen Haupt-Kliniken erhoben, wenn Patienten zwischen Januar 2000 und Dezember 2015 ein pathologisch bestätigtes biliäres Karzinom aufwiesen.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Studienteilnehmer	
6a	Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung	<p>Für die Studie wurden die Datenbanken oder Register der vier beteiligten Hauptkliniken herangezogen.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pathologisch bestätigtes malignes biliäres Karzinom zwischen Januar 2000 und Dezember 2015 mit mindestens 3 Monaten Follow-up</li> <li>2. Bestätigte genomische <i>FGFR</i>-Veränderung (<i>FGF19</i>, <i>FGFR1</i>, <i>FGFR2</i>, <i>FGFR3</i>, oder <i>FGFR4</i>) nach molekularer Untersuchung mittels Next Generation Sequencing mit einer allgemein genutzten Plattform (Foundation One; Foundation Medicine, Cambridge, MA)</li> <li>3. oder statt Nr.2 negativ für eine genomische Veränderung nach molekularer Untersuchung bestätigt mittels Next Generation Sequencing mit einer allgemein genutzten Plattform (Foundation One; Foundation Medicine, Cambridge, MA) <ol style="list-style-type: none"> <li>a.</li> </ol> </li> </ol>
6b	Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	Nicht zutreffend
7	Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	<p>Baseline-Variablen Zum Zeitpunkt der Diagnose eines biliären Karzinoms eines Patienten wurden die folgenden demografischen und klinischen Charakteristika aus den Datenbanken/Registern extrahiert und für die beiden Gruppen dargestellt:</p> <p>Demografische Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> </ul> <p>Klinische Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinische Anamnese</li> <li>• Tumor-Stadium und Grad bei Diagnose</li> <li>• operative Maßnahmen</li> <li>• Bestrahlung</li> <li>• systemische Therapien</li> <li>• aktueller Status</li> </ul> <p>Definition von Zielgrößen Folgende Analysen wurden für jede der 2 Kohorten durchgeführt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des OS ab Beginn der Diagnose mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Bewertung des PFS ab Beginn der Diagnose</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8	<p>Datenquellen/Messmethoden</p> <p>Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten</p> <p>Bewertungs- bzw. Messmethoden.</p> <p>Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt</p>	<p>Die klinischen Daten wurden von den Datenbanken/Registern der 4 beteiligten Institutionen zur Verfügung gestellt. Die Datensätze enthielten Information zu den demografischen Charakteristika, die klinische Historie, Diagnose und Tumor Lokalisation, Tumor-Stadium, operative Eingriffe, Bestrahlung und systemische Behandlungen sowie den aktuellen Status.</p> <p>In der Studie wurden 2 Gruppen anhand des <i>FGFR</i>-Status gebildet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Positiv für <i>FGFR</i> GA (n = 95)</li> <li>2. Negativ für <i>FGFR</i> GA (n = 282)</li> </ol> <p>Die Gruppenbildung basierte auf einer Genomanalyse mittels NGS. Für die NGS wurden vorbehandelte, Formalin-fixierte in Paraffin eingebettete Gewebeprobe aus einer Biospie des primären Tumors oder der Metastase oder aus einem chirurgisch entfernten Tumor verwendet. Für die NGS wurde das HiSeq2000 Instrument (Illumina, San Diego, CA) verwendet. Von den Patienten wurde DNA (50 ng) extrahiert, und das Capture wurde für alle kodierenden Exons von 236 krebsverwandten Genen und 47 Introns von 19 Genen durchgeführt, die bei Krebs häufig Rearrangements aufweisen (unter Verwendung einer späteren umfassenden Version des Genomic Profiling Assay).</p> <p>Die Genomanalysen von 21 Probanden (negativ für <i>FGFR</i> GA) einer einzelnen Institution (Mayo Klink) erfolgten mit in situ Hybridisierung (FISH). Diese Probanden wurden von der univariaten Analyse der GAs ausgeschlossen. Für die FISH wurden Objektträger mit Formalin-fixierten, paraffin-eingebetteten Gewebe aus Archiv-Gewebe des Patienten gewonnen, erhitzt und dann mit Xylol zur Entfernung des Paraffins behandelt. Die FISH Analyse basierte auf der Verwendung der <i>FGFR2</i> break apart FISH probe mix (Abbott Molecular Diagnostics, Des Plaines, IL) mit der Hybridisierung auf einer HYBrite (Abbott Molecular Diagnostics) und anschließender FISH Analyse.</p>
9	<p>Bias</p> <p>Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen</p>	Nicht zutreffend
10	<p>Studiengröße</p> <p>Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde</p>	<p>Für die retrospektive Studie wurden Daten aus den klinischen Datenbanken/Registern der beteiligten Zentren herangezogen. An der Teilnahme der Studie waren ausschließlich Patienten mit einer betätigten mBT-Diagnose im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2015 berechtigt, die mindestens ein Follow-up von 3 Monaten aufwiesen.</p> <p>Basierend auf den Einschlusskriterien waren 377 Probanden zur Teilnahme an der Studie geeignet.</p>
11	<p>Quantitative Variablen</p> <p>Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde</p>	<p>Kontinuierliche Variablen wie Alter wurden mittels Angabe des Medians und der Spanne deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Kategorische Variablen wie das Geschlecht, Tumorgrad und Stadium zur Diagnose wurden als totale Anzahl und Frequenz zusammengefasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	<p>In der Studie wurden 2 Gruppen anhand des <i>FGFR</i>-Status gebildet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Positiv für <i>FGFR</i> GA (n = 95)</li> <li>4. Negativ für <i>FGFR</i> GA (n = 282)</li> </ol> <p>Die Gruppenbildung basierte auf einer Genomanalyse mittels NGS. Für die NGS wurden vorbehandelte, Formalin-fixierte in Paraffin eingebettete Gewebeproben aus einer Biospie des primären Tumors oder der Metastase oder aus einem chirurgisch entfernten Tumor verwendet. Für die NGS wurde das HiSeq2000 Instrument (Illumina, San Diego, CA) verwendet. Von den Patienten wurde DNA (50 ng) extrahiert, und das Capture wurde für alle kodierenden Exons von 236 krebsverwandten Genen und 47 Introns von 19 Genen durchgeführt, die bei Krebs häufig Rearrangements aufweisen (unter Verwendung einer späteren umfassenden Version des Genomic Profiling Assay).</p> <p>Die Genomanalysen von 21 Probanden (negativ für <i>FGFR</i> GA) einer einzelnen Institution (Mayo Klink) erfolgten mit in situ Hybridisierung (FISH). Diese Probanden wurden von der univariaten Analyse der GAs ausgeschlossen. Für die FISH wurden Objektträger mit Formalin-fixierten, paraffin-eingebetteten Gewebe aus Archiv-Gewebe des Patienten gewonnen, erhitzt und dann mit Xylol zur Entfernung des Paraffins behandelt. Die FISH Analyse basierte auf der Verwendung der <i>FGFR2</i> break apart FISH probe mix (Abbott Molecular Diagnostics, Des Plaines, IL) mit der Hybridisierung auf einer HYBrite (Abbott Molecular Diagnostics) und anschließender FISH Analyse.</p> <p>Die Gruppenbildung wurde vorgenommen um den natürlichen Krankheitsverlauf der mBT-Patienten positiv für <i>FGFR</i> GA, den prognostischen Wert von koexistierenden Mutationen und das Ergebnis von anti-<i>FGFR</i> Therapien zu untersuchen.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	<p>Demografischen Daten und Baseline-Charakteristika</p> <p>Demografische und Baseline-Charakteristika wurden separat für die Gruppen deskriptiv zusammengefasst. Die Ergebnisse der Genomanalyse wurden tabellarisch nach verändertem Gen zusammengefasst. Univariable Vergleiche jeder Variable nach <i>FGFR</i> GA Status wurden anhand von <math>\chi^2</math> Tests und durch Fisher's Exakt Test vorgenommen. Die Patienten von der Mayo Klinik, für die lediglich die Ergebnisse einer FISH-Analyse vorlagen, wurden aus der univariaten Analyse der GAs ausgeschlossen (n = 21).</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) war der primäre Endpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der ersten Diagnose durch Biopsie bis zum Zeitpunkt des Todes. Patienten, von denen nicht bekannt war, dass sie gestorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Folgekontakts zensiert. Das Gesamtüberleben (OS) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Es wurde der Log-Rang-Test für diskrete Variablen und das Cox-Proportional-Hazards-Modell für kontinuierliche Variablen zur Prüfung der Assoziationen von klinisch/genetische Merkmale mit OS und zur</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bestimmung der Hazard Ratios (HRs) und 95 % KIs verwendet. Alle Variablen, die in der univariablen Analyse signifikant waren (<math>p &lt; 0,05</math>), und die Variablen, die von Interesse waren, wurden in das multivariable Cox-Proportional-Hazards-Modells integriert. Alle Analysen wurden mit der Software R Version 3.1.0 (<a href="http://www.r-project.org">www.r-project.org</a>) durchgeführt.</p> <p>Das OS wurde jeweils grafisch (und tabellarisch) unter Angabe der Patientenzahl (N; %) der medianen Überlebenszeit (Monate), des korrespondierenden 95% Konfidenzintervalls (KI) und des p-Wertes der multivariablen Analyse dargestellt.</p> <p>Als ein sekundärer Endpunkt wurde PFS erhoben. PFS wurde kalkuliert ab Datum der Diagnose bis zum Datum der radiologischen Progression oder dem Tod. PFS wurde grafisch mittels Kaplan-Meier-Methode unter Angabe der Patientenzahl (N; %), der medianen PFS (Monate) und des korrespondierenden 95% Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.</p>
12b	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	<p>Es wurden verschiedener Subgruppen analysiert</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit <i>FGFR</i> GA mit anti-FGFR-Therapie vs. keine anti-FGFR-Therapie („Standardbehandlung“)</li> <li>2. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit <i>FGFR</i> GA vs. negativ für <i>FGFR</i> GA</li> <li>3. Patienten mit <i>FGFR</i> GA vs. negativ für <i>FGFR</i> GA</li> <li>4. Patienten mit <i>FGFR</i> GA (ohne Probanden mit anti-FFR-Therapie) vs. negativ für <i>FGFR</i> GA</li> </ol> <p>Das OS wurde mit der Kaplan-Meier Methode ermittelt. Für diskrete Variablen wurde der Log-Rank-Test verwendet. Um die Assoziation von genetischen Eigenschaften mit dem OS und das HR sowie die 95 % KIs zu analysieren wurde das Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet. Alle Variablen, die in der univariablen Analyse signifikant waren (<math>p &lt; 0,05</math>), und die Variablen, die von Interesse waren, wurden in das multivariable Cox-Proportional-Hazards-Modells integriert. Alle Analysen wurden mit der Software R Version 3.1.0 (<a href="http://www.r-project.org">www.r-project.org</a>) durchgeführt.</p>
12c	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	<p>Nicht berichtet.</p> <p>Generell wurden nur Daten von Patienten in die Studie eingeschlossen, welche mindestens ein 3-monatiges Follow-up aufwiesen.</p>
12d	Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to followup“) umgegangen wurde	Nicht berichtet
12e	Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Nicht berichtet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten in der Gesamtpopulation n = 377 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit <i>FGFR</i> GA n = 95</li> <li>○ negativ für <i>FGFR</i> GA n = 282</li> </ul> </li> <li>• Anzahl an Patienten in der Subgruppe mit Standardtherapie n = 341 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit <i>FGFR</i> GA n = 59</li> <li>○ negativ für <i>FGFR</i> GA n = 282</li> </ul> </li> <li>• Anzahl an Patienten in der Subgruppe mit <i>FGFR</i> GA n = 86 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit anti-<i>FGFR</i> Therapie n = 36</li> <li>○ ohne anti-<i>FGFR</i>-Therapie n = 50</li> </ul> </li> <li>• Anzahl an Patienten in der Subgruppe mit fortgeschrittener Erkrankung n = 269 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit <i>FGFR</i> GA n = 61</li> <li>○ negativ für <i>FGFR</i> GA n = 208</li> </ul> </li> <li>• Anzahl an Patienten mit 1L-Chemotherapie n = 177* <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit <i>FGFR</i> GA n = 31</li> <li>○ ohne <i>FGFR</i> GA n = 146</li> </ul> </li> </ul> <p>* Ausschließlich Daten für PFS, die nur für einen Anteil der Patienten vorlagen</p>
<b>13b</b>	Geben Sie die Gründe für die NichtTeilnahme in jeder Studienphase an	Nicht zutreffend.
<b>13c</b>	Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	Nicht zutreffend.
a: nach STROBE 2008, von Elm et al. 2008 (von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandembroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. <i>Der Internist</i> . 2008;49(6):688-93)		

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGHT-202

Studie: **FIGHT-202** \_\_\_\_\_**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinisches Studienprotokoll [33]	A
Statistischer Analyseplan (SAP) [84]	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_  
Die Studie FIGHT-202 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt (A, B).  
\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
In der einarmigen Studie wurden die Patienten entsprechend ihres FGFR-Status zu einer der drei präspezifizierten Kohorten zugeordnet (Kohorte A = *FGFR2*-Rearrangement, Kohorte B = Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen, Kohorte C = negativ für *FGF/FGFR* Veränderungen). Die Kohorten wurden zeitlich parallel beobachtet. Entsprechend der im Studienprotokoll prädefinierten Abbruchregeln wurden die Kohorten B und C frühzeitig beendet (A, B).  
\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der einarmigen Studie wurden die Patienten entsprechend ihres FGFR-Status zu einer der drei präspezifizierten Kohorten zugeordnet (Kohorte A = FGFR2-Rearrangement, Kohorte B = Andere FGF/FGFR-Veränderungen, Kohorte C = negativ für FGF/FGFR Veränderungen). Die Kohorte A und B/C unterschieden sich in ihren Baseline-Charakteristika und den Baseline-Krankheitscharakteristika leicht voneinander. Dieser Unterschied entspricht dem aus der Literatur berichteten Phänotyp des CCA mit FGFR2-Veränderungen und wurde mit der Zuteilung zu Kohorten berücksichtigt (A).

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs waren die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet (A, B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs waren die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet (A, B)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle Endpunkte wurden wie im statistischen Analyseplan vorgegeben ausgewertet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist daher gegeben (B).

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein



Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Pemigatinib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials entfällt daher

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**\_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

**Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B)

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt objektive Ansprechrate eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

**Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DoR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Dauer des Ansprechens eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

**Endpunkt: Progressions-freies Überleben (PFS)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Progressions-freies Überleben eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

**Endpunkt: Krankheitskontrollrate (DCR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Krankheitskontrollrate eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

**Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen & Dauer der Behandlung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BIL21****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf der Safety-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten (A, B). Dieses Vorgehen wird für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit als adäquat bewertet.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jain et al. 2018

Studie: Jain et al. 2018 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Jain et al. 2018 [9]	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie von Jain et al. 2018 wurde als retrospektive, multizentrische Studie durchgeführt (A).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die in der Studie eingeschlossenen Gruppen (mit *FGFR* GA vs. ohne *FGFR* GA) sind hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar (A).

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das retrospektive Design der Studie ermöglichte keine Verblindung (A).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das retrospektive Design der Studie ermöglichte keine Verblindung (A).

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle Endpunkte wurden wie im statistischen Analyseplan vorgegeben ausgewertet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist daher gegeben (B).

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Hinweise für Aspekte gefunden, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie von Jain et al. 2018 handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Erfassung des natürlichen Verlaufs des CCAs mit bekanntem *FGFR*-Status (A). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials entfällt daher.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die statistische Auswertung des Endpunktes der Population mit *FGFR* GA basierte auf der gesamten Studienpopulation, die während des betrachteten Zeitraums eingeschlossen wurde (A). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im Methodenteil beschrieben (A).

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es konnten keine Hinweise auf endpunktspezifische Aspekte identifiziert werden, die zu einer Verzerrung führen können.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert. z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.



- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---