

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Pemigatinib

Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte.....	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	17
2.3.3 Lebensqualität	21
2.3.4 Sicherheit	24
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	27
2.4 Statistische Methoden	27
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	29
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	30
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	30
3.2 Mortalität	34
3.3 Morbidität	35
3.4 Lebensqualität	37
3.5 Sicherheit.....	40
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	47
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pemigatinib	47
4.2 Design und Methodik der Studie	48
4.3 Mortalität	50
4.4 Morbidität	50
4.5 Lebensqualität	51
4.6 Sicherheit.....	53
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	56
Referenzen	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie FIGHT-202	9
Tabelle 3:	Protokolländerungen in der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt am 07.04.2020...	14
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie FIGHT-202	14
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung in der Studie FIGHT-202	15
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie FIGHT-202	27
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben der Studie FIGHT-202 der Kohorte A, Datenschnitt 07.04.2020	30
Tabelle 8:	Charakterisierung der Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020	31
Tabelle 9:	Angaben zur Exposition mit Pemigatinib in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020	33
Tabelle 10:	Gesamtüberleben in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Efficacy Evaluable Population.....	34
Tabelle 11:	Veränderung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 22.03.2019; Efficacy Evaluable Population.....	36
Tabelle 12:	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 22.03.2019; Efficacy Evaluable Population.....	37
Tabelle 13:	Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-BIL21 in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 22.03.2019; Efficacy Evaluable Population.....	39
Tabelle 14:	Unerwünschte Ereignisse in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation	40
Tabelle 15:	Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % oder bei mindestens 10 Personen und mindestens 1 % in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation	41
Tabelle 16:	Unerwünschte Ereignisse mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 und 4 mit Inzidenz ≥ 5 % in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation	43
Tabelle 17:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation	44
Tabelle 18:	Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischem Interesse in Kohorte A der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation	45
Tabelle 19:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Kohorte A der Studie FIGHT-202	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design der Studie FIGHT-202 [6]	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Kohorte A der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt 07.04.2020	35

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module
EORTC QLQ-BIL21	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progressionfree Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Derivation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pemigatinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pemigatinib in seiner Sitzung am 6. Juli 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. April 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Juli 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Pemigatinib (Pemazyre®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgendem Anwendungsgebiet eingeschlossen:

Pemigatinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 13,5 mg Pemigatinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Therapie. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie die Patientin oder der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt [5].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff Pemigatinib				
FIGHT-202 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studie zu externen Kontrollen				
Externe Kontrollstudie Jain et al., 2018 [13]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Selektionsbias und Immortal Time Bias (Rückdatieren des Beobachtungsbeginns für OS in der Studie FIGHT-202). • Unzureichende Informationen zu Patientencharakteristika und Intervention, um abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit zu der Studie FIGHT-202 vorzunehmen.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [3].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Externe Kontrollgruppe (Publikation Jain et al., 2018)

Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung wurde vom pU ein indirekter Vergleich zum Gesamtüberleben der Studie FIGHT-202 im Vergleich zur Population der Publikation Jain et al., 2018 [13] vorgelegt. Dieser indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung von Pemigatinib nicht herangezogen. Der maßgebliche Grund hierfür ist das Rückdatieren des Beginns der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten in der Studie FIGHT-202, was zu einem Selektionsbias und Immortal Time Bias führen kann (weitere Details siehe Abschnitt 4.2).

Darüber hinaus liegen weitere Einschränkungen für den indirekten Vergleich vor, die zu einer hohen Unsicherheit bzgl. der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen führen. Die externe Kontrollpopulation ist eine Studie zum natürlichen Verlauf des Cholangiokarzinoms bei Personen mit einer FGFR-Genomabberation. Diese Genomabberation war nicht auf die Veränderung im FGFR2-Gen beschränkt. Von den 95 in der externen Kontrollpopulation berücksichtigten Patientinnen und Patienten wiesen 63 eine Veränderung im FGFR2 auf. Jedoch waren die Einschlusskriterien der externen Kontrollpopulation weniger streng formuliert als im vorliegenden Anwendungsgebiet, sodass auch Patientinnen und Patienten im nicht metastasierten oder inoperablen Erkrankungsstadium bei Jain et al. berücksichtigt wurden. Zudem waren ein Teil der 63 Patientinnen und Patienten mit einer FGFR-gerichteten Therapie behandelt worden, weshalb der pU den Vergleich auf die Patientinnen und Patienten beschränkte, die keine FGFR-gerichtete Therapie bekamen (n = 50). Welche Therapien im Einzelnen verabreicht wurden, geht aus der Publikation nicht hervor. Beschreibungen zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der

externen Kontrollgruppe (n = 50) liegen in der Publikation ebenfalls nicht vor. Vor diesem Hintergrund kann nicht beurteilt werden, ob eine hinreichende Vergleichbarkeit zwischen den Populationen der Studie FIGHT-202 und der Teilpopulation (n = 50) der Publikation Jain et al. vorliegt, die für einen indirekten Vergleich nötig wäre.

In der Gesamtschau liegt ein naiver (ohne Brückenkomparator) indirekter Vergleich mit gravierenden methodischen Schwächen aufgrund der Rückdatierung des Beginns der Beobachtungszeit vor. Die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen kann aufgrund der fehlenden Angaben bzw. fehlenden Darstellungen in der Publikation von Jain et al. nicht beurteilt werden. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Gesamtüberleben lassen somit keine verlässlichen Aussagen zur Nutzenbewertung vom Pemigatinib zu.

Zur Nutzenbewertung für Pemigatinib herangezogene Studien und Daten

- Dossier zur Nutzenbewertung zu Pemigatinib [12]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie FIGHT-202 [6,7,8,9,10,11]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Pemigatinib basieren auf der Zulassungsstudie FIGHT-202. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie FIGHT-202

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie FIGHT-202 ist eine offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom, die bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Patientinnen und Patienten werden basierend auf genetischen Tests zum FGF-/FGFR-Status in die Studie aufgenommen und entsprechend der Testergebnisse in Kohorten eingeteilt. Alle Studienteilnehmenden erhalten Pemigatinib in aufeinanderfolgenden 21-tägigen Therapiezyklen. Die Therapie mit Pemigatinib erfolgt bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder Rücknahme der Einverständniserklärung. An das Therapieende schließt sich eine 30-tägige Nachbeobachtung bzgl. Sicherheit an. Krankheits- und/oder Vitalstatus werden nach Therapieende in der Langzeitnachbeobachtung erfasst (siehe Abbildung 1).</p> <p>Die Studie dauert an. Mit dem Dossier wurden Ergebnisse zu 4 Datenschnitten (22.03.2019, 30.08.2019, 15.10.2019, 07.04.2020) und ein indirekter Vergleich mit einer externen Kontrollpopulation vorgelegt.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre. • Histologisch oder zytologisch bestätigtes fortgeschrittenes/metastatisches oder inoperables Cholangiokarzinom. Studienteilnehmende werden einer der folgenden 3 Kohorten zugeordnet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte A: FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement im zentralen Laborbericht (relevante Teilpopulation für vorliegende Nutzenbewertung, siehe unten); ○ Kohorte B: Sonstige FGF-/FGFR-Veränderungen; ○ Kohorte C (nur US): Negativ für FGF-/FGFR-Veränderungen.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologisch messbare Krankheit nach RECIST V1.1. • Dokumentation des Status für eine FGF-/FGFR-Genveränderung. • Dokumentierte Krankheitsprogression nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie. • Archivierte Tumorprobe oder die Bereitschaft, sich einer Tumorbiopsie vor Behandlungsbeginn zu unterziehen, um einen Tumorblock zu erhalten. • Lebenserwartung \geq 12 Wochen. • ECOG-Status 0 bis 2. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit selektivem FGFR-Inhibitor. • Behandlung mit einem anderen Studienmedikament oder Erhalt von Krebsmedikamenten innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis Pemigatinib. Die Studienteilnehmenden müssen sich von UE von zuvor verabreichten Therapien erholt haben. • Unbehandelte Metastasen im Gehirn oder 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). Patientinnen und Patienten mit zuvor behandelten und klinisch stabilen Hirn-/ZNS-Metastasen, die für \geq 4 Wochen ohne Kortikosteroide sind, sind geeignet. • Patientinnen und Patienten mit bekannter zusätzlicher Malignität, 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 potentiell kurativ behandelt wurden. • Schwangere oder stillende Frauen. • Abweichungen bei Laborparametern: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin \geq 1,5 \times ULN (\geq 2,5 \times ULN bei Gilbert-Syndrom oder Lebererkrankung). ○ AST und ALT $>$ 2,5 \times ULN (AST und ALT $>$ 5 \times ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen). ○ Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min basierend auf Cockcroft-Gault. ○ Serumphosphat $>$ institutioneller ULN. ○ Serumkalzium außerhalb des institutionellen Normalbereichs oder Serumalbumin-korrektes Kalzium außerhalb des institutionellen Normalbereichs, wenn das Serumalbumin außerhalb des institutionellen Normalbereichs liegt. ○ Kaliumspiegel $<$ institutionelle Untergrenze des Normalbereichs; eine Supplementierung kann zur Korrektur des Kaliumspiegels während des Screenings verwendet werden. • Bekannte Vorgeschichte einer HIV-Infektion oder positives Resultat im Immunoassay, die nach lokalen Standards bestätigt wurde; HIV-Screeningtest ist für US-Studienteilnehmende optional, aber Personen mit bekannter Vorgeschichte einer HIV-Infektion werden ausgeschlossen. • Nachweis einer aktiven Infektion mit dem Hepatitis-B- oder dem Hepatitis-C-Virus. • Vorgeschichte oder Vorliegen eines pathologischen EKG, das nach Meinung des Prüfpersonals klinisch aussagekräftig ist. Studienteilnehmende mit einem Screening-QTcF-Intervall $>$ 450 ms werden ausgeschlossen. • 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. Patientinnen und Patienten mit einem Herzschrittmacher und gut kontrolliertem Rhythmus für mindestens 1 Monat vor der ersten Dosis sind erlaubt. • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1, der nicht im Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung steht.

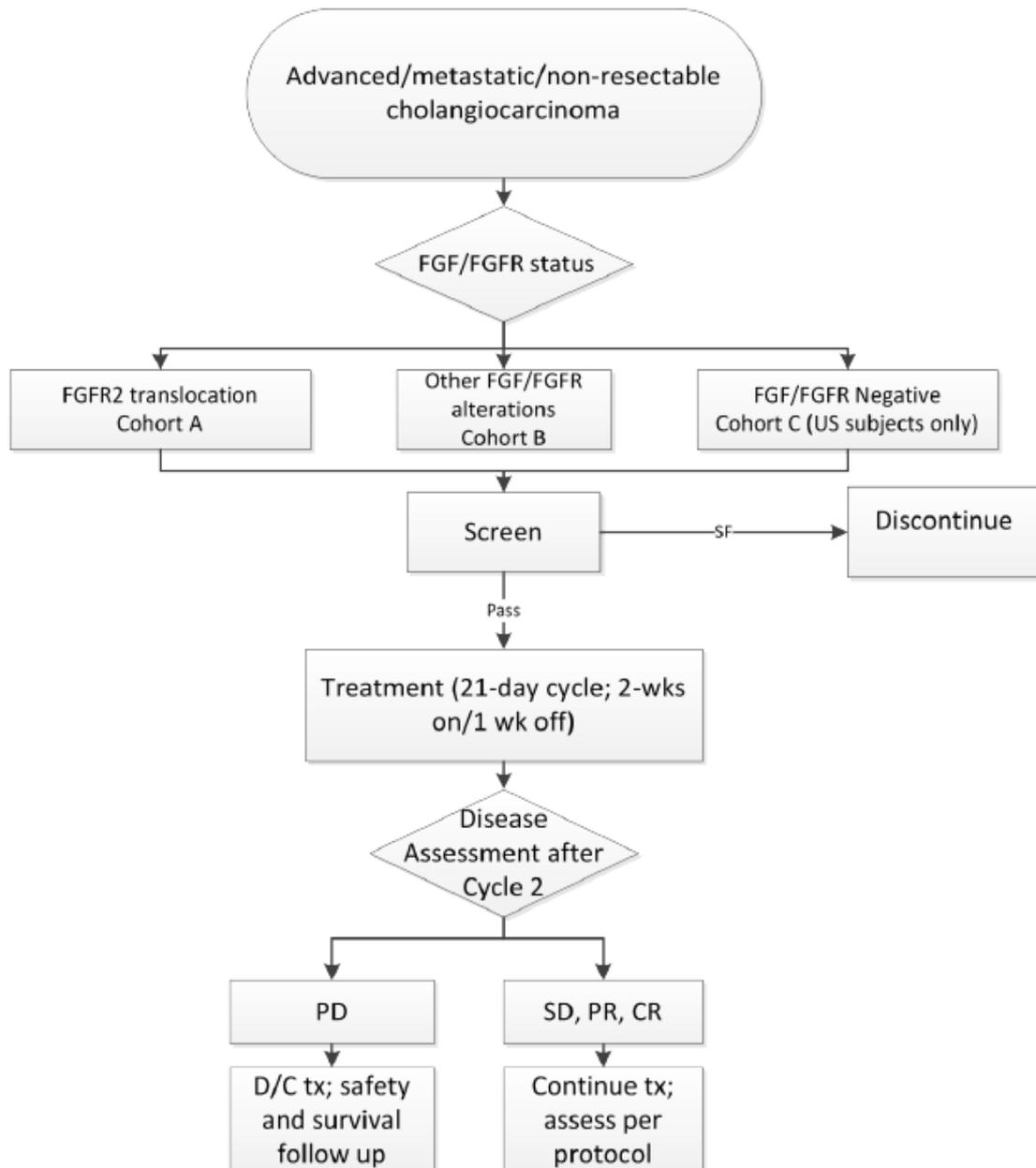
Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Erholung von der Toxizität und/oder Komplikationen einer größeren Operation vor Beginn der Therapie. • Begleitende Krebstherapie (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation, Immuntherapie, biologische Therapie, Hormontherapie, Untersuchungstherapie oder Tumorembolisation). • Vorherige Bestrahlungstherapie, die innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten müssen sich von jeglicher strahlenbedingten Toxizität erholt haben, keine Kortikosteroide benötigen und keine Strahlungspneumonitis erlitten haben. Bei palliativer Bestrahlung von Nicht-ZNS-Erkrankungen ist eine 2-wöchige Auswaschung erlaubt. • Anamnese und/oder aktueller Nachweis einer ektopischen Mineralisierung/Kalzifizierung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Weichgewebe, Nieren, Darm, Myokard oder Lunge, mit Ausnahme verkalkter Lymphknoten und asymptomatischer Arterien- oder Knorpel-/Sehnenverkalkung. • Aktuelle Hinweise auf eine klinisch signifikante Hornhaut- oder Netzhauterkrankung, die durch eine augenärztliche Untersuchung bestätigt wurden. • Gegenwärtige Anwendung nicht erlaubter Begleitmedikation: CYP3A4-Inhibitor oder Induktoren, selektive FGFR-Inhibitoren (andere als das Studienmedikament), andere Studienmedikamente, jede Anti-Krebs-Medikation. • Verwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist) vor der ersten Dosis Pemigatinib. Topisches Ketoconazol ist erlaubt. • Unfähigkeit oder Unwilligkeit die Studienmedikation zu schlucken oder signifikante gastrointestinale Störung(en), die die Absorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung beeinträchtigen könnte(n). • Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypovitaminose D, die supraphysiologische Dosen benötigen, um den Mangel auszugleichen. Personen, die Vitamin-D-Nahrungsergänzungen erhalten, sind geeignet.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Datenschnitt 22.03.2019 Screening: keine Angabe Geeignet nach Pre-Screening, Beurteilung nach Screening: n = 171 Eingeschlossen: n = 146 Relevante Population für Nutzenbewertung¹⁾: n = 107 (Kohorte A)</p> <p>Datenschnitt 07.04.2020 Screening: keine Angabe Geeignet nach Pre-Screening, Beurteilung nach Screening: keine Angabe Eingeschlossen: n = 147 Relevante Population für Nutzenbewertung¹⁾: n = 108 (Kohorte A)</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 67 Studienzentren in USA, Südkorea, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, Deutschland, Belgien, Israel, Spanien, Taiwan, Japan.</p> <p>Studiendauer Beginn: 16.01.2017 [12] Geplantes primäres Studienende (endgültiges Datenerhebungsdatum für den primären Endpunkt): 11.06.2021 [12]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste Testperson: 10.01.2017 • Einschluss letzte Testperson: 01.11.2019 • 1. Dosis erste Testperson: 17.01.2017 <p>Zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation endet die Behandlungsphase und die Testperson geht in die Follow-up-Phase über. In der Follow-up-Phase erfolgt die Nachbeobachtung bezüglich Sicherheit und/oder Gesamtüberleben bis zum Eintritt</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>eines der folgenden Ereignisse: Tod der Testperson, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende.</p> <p>Datenschnitte 22.03.2019 (Interimsdatenschnitt für Zulassungsbehörde [3]) 30.08.2019 15.10.2019 07.04.2020 (Interimsdatenschnitt für Zulassungsbehörde [3])</p>
<p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p>	<p>Primärer Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) bei Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Translokationen basierend auf zentral gemessenen Laborergebnissen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR bei Patientinnen und Patienten mit anderen FGF-/FGFR-Veränderungen, außer FGFR2-Translokationen (Kohorte B). • ORR bei allen Patientinnen und Patienten mit FGF-/FGFR-Veränderungen (Kohorte A und B). • ORR bei Patientinnen und Patienten ohne FGF-/FGFR-Veränderungen (Kohorte C, ausschließlich USA). • Progressionsfreies Überleben (PFS). • Dauer des Ansprechens (DoR, sowie Zeit ab CR oder PR bis Krankheitsprogression, alle Kohorten). • Rate der Krankheitskontrolle (DCR). • Gesamtüberleben (OS). • Sicherheit und Tolerierbarkeit von Pemigatinib (Häufigkeit, Dauer und Schwere von UE). • Pharmakokinetik. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstellung von Profilen von Tumor- und Blutproben zu Baseline und während der Behandlung, die mit Ansprechen, Resistenz und Sicherheit assoziiert sind. • Vergleich von lokalen und zentralen Genomtests. • EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 bei Patientinnen und Patienten aus USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea.
<p>Subgruppenanalysen gemäß SAP, Amendment 1 [10]</p>	<p>Subgruppenanalysen sind für den primären Endpunkt für folgende Merkmale geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. 65 bis < 75 vs. ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) • ECOG-Status zu Baseline (0 vs. 1 oder 2) • Metastasierte Erkrankung (ja vs. nein) • Therapielinien (1 vs. 2 vs. ≥ 3) • Platinbasierte Vortherapie (ja vs. nein) • Grad der Niereneinschränkung (normal vs. mild vs. moderat vs. schwer) • Grad der Lebereinschränkung (normal vs. mild vs. moderat vs. schwer) <p>Laut Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen nach FGFR2-Rearrangementpartner durchgeführt [12].</p>

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CYP: Cytochrom P; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; QTc: korrigiertes QT-Intervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normalwert; ZNS: Zentralnervensystem.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Kohorte A der Studie FIGHT-202 die für die Nutzenbewertung von Pemigatinib relevante Teilpopulation. Kohorte A umfasst Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht. Zu Kohorte B werden Patientinnen und Patienten mit FGF-/FGFR-Veränderungen zugeordnet, welche jedoch gemäß Erläuterungen im Studienbericht zum Datenschnitt am 22. März 2019 keine Fusionen oder Rearrangements im FGFR2 aufweisen. In Kohorte C wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen keine Veränderungen im FGF/FGFR nachweisbar sind.



D/C = **discontinue**; SF = **screen fail**.

Abbildung 1: Design der Studie FIGHT-202 [6]

Protokolländerungen

Das Originalprotokoll wurde am 2. Juni 2016 erstellt. Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 erfolgten 6 Amendments zu folgenden Zeitpunkten: 14. September 2016, 5. Dezember 2016, 18. Januar 2017, 21. März 2017, 3. Oktober 2017 und 15. Februar 2018. Die erste Testperson wurde am 10. Januar 2017 in die Studie FIGHT-202 aufgenommen, sodass alle Änderungen ab diesem Zeitpunkt als potentiell relevant erachtet und in Tabelle 3 aufgeführt werden. Die Therapie der ersten Testperson erfolgte am 17. Januar 2017, ein Tag bevor Amendment 3 finalisiert wurde.

Tabelle 3: Protokolländerungen in der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt am 07.04.2020

Protokolländerung, Datum	Änderungen
Amendment 3, 18.01.2017 Eingeschlossene Patientinnen und Patienten: keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Sprachliche Korrekturen und Ergänzungen, Klarstellungen zu HIV-Screening. • Einschlusskriterien Kohorte C: Ausschließlich auf USA beschränkt.
Amendment 4, 21.03.2017 Eingeschlossene Patientinnen und Patienten: keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten können basierend auf lokalen Genomtests bzgl. FGF/FGFR eingeschlossen werden. Die Genomtests müssen durch das Zentrallabor bestätigt werden. Die Zuteilung der Kohorten erfolgt auf den Ergebnissen des Zentrallabors. • Hinzufügen des Endpunkts: Vergleich der Ergebnisse der Genomtests zwischen lokalem und zentralem Labor. • Streichung der Endpunkte: Erstellung von Genomveränderungsprofilen und Genexpressionsprofilen. • Ergänzung von potentiellen Risiken aus Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Studien zu Pemigatinib.
Amendment 5, 03.10.2017 Eingeschlossene Patientinnen und Patienten: keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der angestrebten Fallzahl von 100 auf 140 Personen, wobei in Kohorte A die Fallzahl von 60 auf 100 Personen erhöht wurde. • Überarbeitung der Populationsbeschreibung der Kohorte A: Dokumentation der Fusionspartner. • Liste der möglichen FGF-/FGFR-Veränderungen (Erstellung Appendix D)
Amendment 6, 15.02.2018 Eingeschlossene Patientinnen und Patienten: keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Sprachliche Korrekturen und Ergänzungen, Klarstellungen zur Studienpopulation und Dosisreduktionen auf Nachfrage der FDA. • Ergänzungen zum Grading des UE „Hyperphosphatämie“.

Abkürzungen: FDA: U. S. Food and Drug Administration; FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie FIGHT-202

Intervention
Pemigatinib <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 13,5 mg täglich. • Einnahme: Oral als Tablette, sofort nach dem Aufstehen oder nach mindestens 2 Stunden Nahrungskarenz, nach Einnahme der Studienmedikation weitere 1-stündige Nahrungskarenz. • Zyklusdauer: 21 Tage, davon 14 Tage kontinuierliche Einnahme von Pemigatinib gefolgt von einer 7-tägigen Pause der Studienmedikation.
Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassungen können auf individueller Basis vorgenommen werden. • Auftreten von UE können zu Dosisunterbrechungen oder Abbruch der Therapie auf individueller Basis führen. • Kriterien zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Studienmedikation sind im Studienprotokoll formuliert.

Intervention
<p>Beschränkte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milde oder moderate CYP3A4-Inhibitoren • Protonenpumpeninhibitoren oder Antazida • Phosphatbindende Medikamente auf Kalziumbasis <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Starke CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren • Selektive FGFR-Inhibitoren • Andere Prüfmedikamente • Andere antineoplastische Medikamente

Abkürzungen: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; CYP: Cytochrom P; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Dossier zur Nutzenbewertung, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in der Studie FIGHT-202

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Morbidität	Ja	Nein
Ansprechen:			
Ansprechrate (ORR)		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens (DoR)		Ja	Nein
Rate der Krankheitskontrolle (DCR)		Ja	Nein
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung		Ja	Nein
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		Ja	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Lebensqualität	Ja	Ja
Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-BIL21)		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist definiert als Zeit (Anzahl der Tage) zwischen dem ersten Tag der Behandlung mit Pemigatinib bis zum Tod jedweder Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zensiert.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt während der Behandlungsphase über die Visiten. In der Nachbeobachtungsphase nach Abbruch der Therapie mit Pemigatinib, nach Krankheitsprogression oder nach Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erfolgt die Erhebung des Vitalstatus via Telefon, E-Mail oder durch persönlichen Kontakt.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screening (Tag -28 bis -1)
 - Behandlungsphase: Zyklus 1: Tag 1, Tag 8 ± 3 Tage, Tag 15 ± 3 Tage; Folgezyklen: Tag 1 ± 3 Tage
 - Behandlungsende (EoT)
 - Langzeitnachbeobachtung: Alle 12 Wochen bis Studienende
- Auswertung: Auf Basis der Efficacy Evaluable Population für den bewertungsrelevanten Datenschnitt zum 7. April 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) 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“.

Validität

Die Erhebung und Analyse des Gesamtüberlebens wird zum Datenschnitt am 7. April 2020 als valide bewertet. Die Berücksichtigung der Überlebenszeit ab Einschluss in die Studie, statt ab Beginn der Studienmedikation, wäre für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ methodisch adäquat. Da jedoch alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie FIGHT-202 aufgenommen wurden, auch mit Pemigatinib behandelt wurden, sind alle relevanten Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt worden.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

PFS wurde in der Studie FIGHT-202 definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Pemigatinib bis zum Zeitpunkt (Datum) der Krankheitsprogression, bewertet durch ein zentrales Review-Komitee, oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt. Die Bewertung der Krankheitsprogression basiert auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Mortalität: siehe Endpunkt „Gesamtüberleben“
 - Krankheitsprogression:
 - Screening: Tag -28 bis -1
 - Behandlungsphase: Alle 2 Therapiezyklen (6 Wochen) beginnend an Tag 1 (\pm 3 Tage) Zyklus 2, ab Zyklus 5 alle 3 Therapiezyklen (9 Wochen) bis EoT.
 - EoT
 - Nachbeobachtungsphase: Alle 9 Wochen nach EoT, wenn zu EoT keine Progression vorlag; lag zu Behandlungsende eine Progression vor, wurde der Erkrankungsstatus nicht länger nachbeobachtet.
- Auswertung: Auf Basis der Efficacy Evaluable Population für den bewertungsrelevanten Datenschnitt zum 7. April 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung zur ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus „Überleben“ (Mortalität) und „Krankheitsprogression“ (Morbidität). Die Komponente „Überleben“ wird im Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Komponente „Krankheitsprogression“ basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde durch medizinisches Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau wird der Endpunkt deshalb als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Ansprechen: Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DoR), Krankheitskontrollrate (DCR), Zeit bis zum Ansprechen und Dauer der Behandlung

Der Endpunkt „Ansprechen“ in den unterschiedlich vorgelegten Operationalisierungen wird in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Ansprechrate (ORR) ist definiert als Anteil Patientinnen und Patienten, die ein komplettes (CR) oder partielles Ansprechen (PR; ≥ 30 % Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Ziel-läsionen) gemäß RECIST V1.1 zeigen. Die Beurteilung erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungs-Komitee.

Die Dauer des Ansprechens (DoR) ist definiert als die Zeit ab Erreichen des Ansprechens (CR oder PR) gemäß RECIST V1.1 bis zum Zeitpunkt (Datum) der Krankheitsprogression oder Tod. Der Endpunkt bezieht sich auf jene Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen nach Gabe von Pemigatinib erreichten.

Die Krankheitskontrollrate (DCR) ist definiert als Anteil Patientinnen und Patienten, die ein CR, PR oder eine stabile Erkrankung gemäß RECIST V1.1 zeigen.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ ist definiert als Zeit ab Beginn der Therapie mit Pemigatinib (Tag 1) bis zum Zeitpunkt (Datum) des bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bewertet gemäß RECIST V1.1.

Die Dauer der Behandlung ist definiert als der Zeitraum, in dem die Patientinnen und Patienten die Therapie mit Pemigatinib erhalten. Dabei umfasst ein Therapiezyklus 3 Wochen aufgeteilt in 2 Wochen tägliche Einnahme von Pemigatinib gefolgt von 1 Woche Therapiepause.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screening: Tag -28 bis -1
 - Behandlungsphase: Alle 2 Therapiezyklen beginnend an Tag 1 (± 3 Tage) Zyklus 2, ab Zyklus 5 alle 3 Therapiezyklen (9 Wochen) bis EoT.
 - EoT
 - Nachbeobachtungsphase: Alle 9 Wochen nach EoT, wenn zu EoT keine Progression.
- Auswertung: Auf Basis der Efficacy Evaluable Population für den bewertungsrelevanten Datenschnitt zum 7. April 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, in welchem Zeitraum die Erhebung des ORR, DoR, DCR und der Zeit bis zum Ansprechen erfolgt und ob, sofern keine Progression zum EoT vorlag, auch der Zeitraum nach EoT relevant ist. Es wird davon ausgegangen, dass der Tumorstatus nur während der Behandlungsphase mit Pemigatinib in die hier vorgelegten Endpunkte eingeht.

Patientenrelevanz

Das Ansprechen in den unterschiedlichen Operationalisierungen basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde ohne Symptombefug. In dieser Operationalisierung sind die Endpunkte nicht unmittelbar patientenrelevant.

Der Endpunkt „Dauer der Behandlung“ besitzt keine unmittelbare Patientenrelevanz. Die Informationen zur Dauer der Behandlung werden deskriptiv in Kapitel 3.1 abgebildet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Symptomatik“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die 3 Symptomskalen und die Einzelsymptom-Items des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie Morbidität herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erhebung der Symptomatik in der Studie FIGHT-202 wird das Instrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Das Instrument gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
 - Physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik.

In der Studie FIGHT-202 werden Patientinnen und Patienten gebeten den EORTC QLQ-C30 regelmäßig zu definierten Zeitpunkten während der Studie auszufüllen.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screening: Tag -28 bis -1
 - Behandlungsphase: Alle 3 Behandlungszyklen beginnend ab Zyklus 3 Tag 1 bis EoT.
 - EoT
- Auswertung: Auf Basis der Efficacy Evaluable Population. Zum Datenschnitt am 7. April 2020 wurden keine Auswertungen vorgelegt; es wird auf die Auswertungen zum Datenschnitt am 22. März 2019 zurückgegriffen.

Bewertung

Die Beschreibung der Operationalisierung zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 weist Lücken auf. Es existieren mehrere Versionen des Instruments; es wird aus den Studienunterlagen nicht deutlich, welche Version in der Studie FIGHT-202 zum Einsatz kam. Ein Exemplar des eingesetzten Fragebogens liegt den Studienunterlagen nicht bei. Außerdem ist unklar, wann der Fragebogen ausgefüllt wurde und ob Hilfestellung angeboten wurde.

Am 22. März 2019 hatten die Patientinnen und Patienten im Mittel 11,8 (Standardabweichung (SD): 7,9) bzw. im Median 10 (min: 1; max: 34) Therapiezyklen durchlaufen. Zu diesem Zeitpunkt hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Gelegenheit Therapiezyklus 9 zu erreichen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob zum späteren Datenschnitt am 7. April 2020 ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten Informationen zu Endpunkten zu Patient-Reported Outcomes (PRO) erbracht hat. Der pU begründet nicht, warum keine Analysen zu explorativen Endpunkten für den jüngsten Datenschnitt am 7. April 2020 durchgeführt wurden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV 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“.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten.

Die psychometrischen Eigenschaften des Instruments EORTC QLQ-C30 wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Population untersucht [14]. Dafür wurde das Instrument von Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom zu Baseline und 2 Monate nach der Baseline-Erhebung ausgefüllt. Die interne Konsistenz des EORTC QLQ-C30 wurde für jede Skala zu Beginn der Studie, 2 Monate nach Baseline und als Gesamtauswertung untersucht. Cronbachs` alpha betrug für alle Skalen > 0,7, außer „Physische Funktion“ (0,47), „Kognitive Funktion“ (0,65) und „Nausea/Erbrechen“ (0,67). Die Bewertung der Reliabilität variierte für die Skalen des EORTC QLQ-C30 zwischen 0,52 und 0,92. Für alle Skalen wurde eine konvergente Validität von $r > 0,4$ (Pearson`s) erreicht.

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die 5 Funktionsskalen und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 werden in der Kategorie Lebensqualität herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen

- Physische Funktion (5 Items)
- Rollenfunktion (2 Items)
- Emotionale Funktion (4 Items)
- Kognitive Funktion (2 Items)
- Soziale Funktion (2 Items)

und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität herangezogen. Ausführungen zur Operationalisierung siehe oben Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screening: Tag -28 bis -1
 - Behandlungsphase: Alle 3 Behandlungszyklen beginnend ab Zyklus 3 Tag 1 bis EoT.
 - EoT
- Auswertung: Auf Basis der Efficacy Evaluable Population. Zum Datenschnitt am 7. April 2020 wurden keine Auswertungen vorgelegt; es wird auf die Auswertungen zum Datenschnitt am 22. März 2019 zurückgegriffen.

Bewertung

Die Operationalisierung der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 wird ebenso bewertet wie die Operationalisierung der Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 (siehe Kapitel 2.3.2).

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV 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“.

Validität

Die Ausführungen zur Validität der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (siehe Kapitel 2.3.2) gelten ebenso beim Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen mittels EORTC QLQ-C30.

Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-BIL21)

Der Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität“ gemessen mittels EORTC QLQ-BIL21 wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der QLQ-BIL21 (Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module) ist ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul in Ergänzung zum QLQ-C30-Kernfragebogen der EORTC. Das Instrument zielt darauf ab, die Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom zu erfassen. Die Entwicklung des Zusatzmoduls erfolgte anhand der EORTC-Leitlinien. Der EORTC QLQ-BIL21 besteht aus 21 Fragen: 3 Einzelfragen zur Beurteilung der

- Nebenwirkungen,
- Drainagen und
- Gewichtsverlust

sowie 18 Fragen, die 5 verschiedenen Multi-Item-Skalen zugeordnet werden können:

- Probleme mit Nahrungsaufnahme (4 Fragen),
- Ikterus (3 Fragen),
- Müdigkeit (3 Fragen),
- Schmerz (4 Fragen) und
- Angst (4 Fragen).

Die Beurteilung erfolgt anhand einer 4-Punkte-Likert-Skala. Die Antworten des Fragebogens EORTC QLQ-BIL21 werden nach EORTC-Richtlinien in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer schlechteren Symptomatik bzw. Lebensqualität. Der Fragebogen sollte zusammen mit dem EORTC-QLQ-C30-Kernfragebogen eingesetzt werden.

In der Studie FIGHT-202 wurden Patientinnen und Patienten in den Ländern USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea gebeten den EORTC QLQ-BIL21 regelmäßig zu definierten Zeitpunkten während der Studie auszufüllen. Die Patientinnen und Patienten der übrigen an der Studie beteiligten Ländern lieferten in der Studie FIGHT-202 keine Angaben zur krankheitsspezifischen Lebensqualität.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screening: Tag -28 bis -1
 - Behandlungsphase: Alle 3 Behandlungszyklen beginnend ab Zyklus 3 Tag 1 bis EoT.
 - EoT
- Auswertung: Auf Basis der Efficacy Evaluable Population. Zum Datenschnitt am 7. April 2020 wurden keine Auswertungen vorgelegt; es wird auf die Auswertungen zum Datenschnitt am 22. März 2019 zurückgegriffen.

Bewertung

Die Beschreibung der Operationalisierung der Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-BIL21 ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Das in der Studie konkret eingesetzte Instrument ist in den Unterlagen der Studie FIGHT-202 nicht hinterlegt. Außerdem ist unklar, wann der Fragebogen ausgefüllt wurde und ob Hilfestellung angeboten wurde und warum der Einsatz nur in bestimmten, aber nicht allen Ländern erfolgte, die an der Studie beteiligt waren.

Am 22. März 2019 hatten die Patientinnen und Patienten im Mittel 11,8 (SD: 7,9) bzw. im Median 10 (min: 1; max: 34) Therapiezyklen durchlaufen. Angaben zur Teilpopulation, in der das Instrument EORTC QLQ-BIL21 zum Einsatz kam, liegen nicht vor. Wahrscheinlich hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Gelegenheit Therapiezyklus 6 zu erreichen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob zum späteren Datenschnitt am 7. April 2020 ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten Informationen zum EORTC QLQ-BIL21 erbracht hat. Der pU begründet nicht, warum keine Analysen zu explorativen Endpunkten für den jüngsten Datenschnitt am 7. April 2020 durchgeführt wurden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV 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“.

Validität

Die Fragebogenentwicklung für das krankheitsspezifische Modul EORTC QLQ-BIL21 erfolgte gemäß den Richtlinien der EORTC-QoL-Gruppe für die Entwicklung neuer Module. Die Modulentwicklung gliederte sich in 3 Phasen: Identifikation relevanter Inhalte unter Einbeziehung der Zusatzmodule zu Pankreaskrebs (EORTC QLQ-PAN26) und Lebermetastasen (EORTC QLQ-LMC2), semistrukturierte Interviews mit Betroffenen und medizinischem Personal und einer Literatursuche (Phase 1); Auswahl relevanter Items basierend auf der Rückmeldung der Betroffenen und des medizinischen Personals (Phase 2); Pilotstudie des vorläufigen Instruments mit anschließender Modifikation und Untersuchung ausgewählter psychometrischer Eigenschaften des Fragebogens (Phase 3) [4]. Das finale Instrument umfasst 21 Items aufgeteilt in 5 Multi-Item-Skalen und 3 Einzelfragen. Im Rahmen der durchgeführten psychometrischen Tests wies der Fragebogen eine hohe Konstrukt- und Known-Groups-Validität sowie eine gute interne Konsistenz auf.

In die anschließende internationale, multizentrische Phase-IV-Validierungsstudie zum EORTC QLQ-BIL21 waren 172 Personen mit Cholangiokarzinom und 91 Personen mit Gallenblasenkarzinom eingeschlossen [14]. Es wurden in der Studie auch Patientinnen und Patienten aus Deutschland untersucht. Das Instrument EORTC QLQ-BIL21 wurde von den Betroffenen zu Baseline und 2 Monate nach Baseline ausgefüllt. Die interne Konsistenz wurde für jede Multi-Item-Skala und die Einzelfragen zu Beginn der Studie, 2 Monate nach Baseline und als Gesamtauswertung analysiert. Cronbach's alpha lag für alle Skalen des EORTC QLQ-BIL21 über 0,7 (0,71–0,87). Die Bewertung der Reliabilität ergab für jede der Skalen des EORTC QLQ-BIL21 eine Intraklassenkorrelation (ICC) von $> 0,8$. Hierfür wurde das Instrument von 67 Studienteilnehmenden im Abstand von 2 Wochen ausgefüllt. Für alle Skalen wurde eine konvergente Validität von $r > 0,4$ (Pearson's) erreicht. Die diskriminante Validität lag für alle Fragen des EORTC QLQ-BIL21 unter 0,7, was die These der plausiblen Zuordnung der Items in die jeweiligen Skalen stützt. Untersuchungen zur Known-Groups-Validität zeigten, dass mittels EORTC QLQ-BIL21 (mit Ausnahme der Fragen zu Gewichtsverlust und Ikterus) zwischen den Gruppen mit einem Karnofski-Index von < 70 und > 70 unterschieden werden kann. Die Änderungssensitivität des Instruments wurde als mittlere Veränderung zwischen Baseline und der Folgeuntersuchung 2 Monate nach Baseline untersucht. Es wurde berechnet, ob die Veränderung im Score der einzelnen Skalen über den Zweimonatszeitraum statistisch signifikant ist. Ein Bezug zu einem Referenzinstrument, welches die klinische Veränderung abbildet, fehlte jedoch. Es zeigten sich in allen Skalen, bis auf Gewichts-

verlust, Angst und Schwierigkeiten mit Drainagebeutel/Schläuchen, statistisch signifikante Veränderungen im Score des EORTC QLQ-BIL21. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede wurde von den Autoren nicht adressiert. Das Instrument liegt laut Homepage der EORTC in unterschiedlichen Sprachen vor [2].

Untersuchungen zu einer klinischen Relevanzschwelle liegen für den EORTC QLQ-BIL21 nicht vor.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, welches nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgetreten ist und im Zusammenhang mit der Anwendung des Studienmedikaments steht, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wird oder nicht. Abweichende Laborwerte oder Testergebnisse, die nach der Einwilligung auftreten, stellen nur dann UE dar, wenn sie klinische Anzeichen oder Symptome hervorrufen, die als klinisch bedeutsam angesehen werden, eine Therapie erfordern (z. B. hämatologische Anomalie, die eine Transfusion erfordert) oder Änderungen der Studienmedikation erfordern.

UE, die nach Gabe der Einverständniserklärung beginnen oder sich verschlimmern, sollten auf dem Formular „Unerwünschte Ereignisse“ des elektronischen Fallberichts Bogens erfasst werden. Zustände, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung vorhanden waren, sollten auf dem Anamneseformular im elektronischen Fallberichtsbogen erfasst werden. Die Nachbeobachtung zum Auftreten neuer UE sollte für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments fortgesetzt werden. UE (einschließlich Abweichungen von Laborparametern, die UE darstellen) sollten, wann immer möglich, anhand einer Diagnose beschrieben werden und nicht anhand einzelner zugrundeliegender Anzeichen und Symptome. Wenn eine eindeutige Diagnose nicht identifiziert werden kann, sollte jedes Zeichen oder Symptom als separates UE gemeldet werden.

Der Begriff "Krankheitsprogression" sollte nur dann als UE erfasst werden, wenn zum Zeitpunkt der Berichterstattung keine anderen identifizierbaren UE im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf vorliegen. Bei Ereignissen, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung stehen, sollten die relevanten Anzeichen und Symptome, wann immer möglich, unter Verwendung einer Diagnose und nicht einzelner zugrundeliegender Anzeichen und Symptome gemeldet werden. Wenn keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sollte jedes Zeichen oder Symptom als separates UE gemeldet werden. Wenn die Ereignisse, die aus dem Krankheitsverlauf resultieren, die Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfüllen (z. B. Hospitalisierung, lebensbedrohliches Ereignis oder Ereignis, das zum Tod führt), sollten die spezifischen Ereignisse als SUE gemeldet werden.

Der Schweregrad der UE wird in der Studie FIGHT-202 mittels National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03, als Grad 1–4 bewertet. Der CTCAE-Schweregrad 5 wird nicht verwendet. UE, die zum Tod führen, werden entsprechend mit den Graden 1–4 eingestuft und als UE mit tödlichem Ausgang vermerkt.

Wenn ein Ereignis nicht nach NCI-CTCAE klassifiziert ist, wird der Schweregrad der UE gemäß der nachstehenden Skala zur Einschätzung des Schweregrads eingestuft:

- Grad 1: Mild; asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
- Grad 2: Moderat; minimaler, lokaler oder nicht-invasiver Eingriff angezeigt; Einschränkung altersgemäßer Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Grad 3: Schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens.
- Grad 4: Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt.

Sobald ein UE erkannt wird, sollte dieses so lange nachbeobachtet werden, bis es abgeklungen ist oder als dauerhaft eingestuft wird; bei jeder Studienvisite (oder häufiger, falls erforderlich) sollte eine Bewertung aller Änderungen des Schweregrads, des vermuteten Zusammenhangs mit der Studienmedikation, der zur Behandlung des Ereignisses erforderlichen Maßnahmen und des Ergebnisses vorgenommen werden.

Wenn sich der Schweregrad eines UE im Laufe eines Berichtszeitraums (z. B. zwischen Visiten) ändert, wird jede Änderung des Schweregrads als separates UE gemeldet, bis das Ereignis abgeklungen ist.

SUE sind in der Studie FIGHT-202 als Ereignis definiert, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlicher Ausgang oder lebensbedrohlich.
- Ereignis, das eine Hospitalisierung erfordert oder eine bestehende Hospitalisierung verlängert. Ausnahmen stellen Hospitalisierungen aufgrund folgender Ursachen dar:
 - Routinemäßige Behandlung oder Überwachung der untersuchten Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustands verbunden ist.
 - Elektive Operation oder eine geplante Behandlung für eine bereits bestehende Erkrankung, die nicht mit der untersuchten Indikation zusammenhängt und sich seit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht verschlimmert hat.
 - Ambulante Notfallbehandlung für ein Ereignis, das keine der Definitionen eines SUE erfüllt und nicht zu einer Krankenseinweisung führt.
 - Soziale Gründe und Kurzzeitpflege, wenn sich der Allgemeinzustand des Probanden nicht verschlechtert.
- Ereignis, das zu anhaltender oder erheblicher Behinderung, Unfähigkeit oder erheblicher Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person normale Lebensfunktionen wahrzunehmen, führt.
- Ereignis, das eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler darstellt.
- Ereignis, welches als wichtiges medizinisches Ereignis oder ein medizinisch bedeutsames Ereignis betrachtet wird, das nicht zum Tod führt, nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder einen Krankenhausaufenthalt erfordert, aber als schwerwiegend angesehen werden kann, wenn das Ereignis nach medizinischem Ermessen den Probanden gefährden kann oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern.

UE von besonderem klinischem Interesse wurden im SAP-Amendment 1 vom 15. April 2019, definiert. Diese Ereignisse wurden zu folgenden Gruppen zusammengefasst, denen entsprechende Preferred Terms (PT) zugeordnet wurden:

- „Nageltoxizität“: Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbetterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelerkrankung, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelriss, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Onychomykose, Paronychie, Pilzparonychie.
- „Schwerwiegende Netzhautablösung“: Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, Subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie.
- „Hyperphosphatämie“: Hyperphosphatämie, erhöhter Blut-Phosphatspiegel.
- „Hypophosphatämie“: Hypophosphatämie, erniedrigter Blut-Phosphatspiegel.

UE werden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst. Patientinnen und Patienten werden aufgefordert alle UE zu berichten, die während der Studie auftreten. Hierfür werden den Patientinnen und Patienten allgemeine, offene Fragen gestellt, die es ihnen ermöglichen UE zu berichten. Zusätzlich werden die Studienteilnehmenden bzgl. Auftreten von UE untersucht. Alle UE, unabhängig von Schweregrad und Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation, müssen im elektronischen Fallberichtsbogen erfasst werden.

- Erhebungszeitpunkte: Kontinuierlich ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 (+ 5) Tage nach EoT.
- Auswertung: Auf Basis der Sicherheitspopulation für den bewertungsrelevanten Datenschnitt zum 7. April 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung zur Erhebung der UE ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Es liegen Abweichungen zwischen den spezifizierten PT der UE von besonderem klinischem Interesse und der im klinischen Studienbericht, Amendment 2 dargestellten Ergebnisse vor. Dies betrifft UE von besonderem klinischem Interesse der Gruppen „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ und „Nageltoxizität“ (siehe Kapitel 3.5 und 4.6).

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV 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“.

Validität

Der Endpunkt wird als valide zur Abbildung der Sicherheit ab Gabe der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Pemigatinib bewertet.

Bezüglich der UE von besonderem klinischem Interesse ist nicht klar, wie die Auswahl der Ereignisse erfolgte und ob diese Auswahl in Kenntnis der Sicherheitsergebnisse des Datenschnitts vom 22. März 2019 erfolgte. Die Validität der ausgewählten UE von besonderem klinischen Interesse zur Abbildung aller für Pemigatinib und/oder das Erkrankungsbild spezifischen Sicherheitsereignisse, kann nicht abschließend bewertet werden, da der Auswahlprozess nicht beschrieben ist und eine Begründung für die Auswahl der UE von besonderem klinischen Interesse nicht vorliegt.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie FIGHT-202

Studienvisite Endpunkt	Screening	Behandlungsphase		EoT	Nachbeobachtung	
		Zyklus 1 und 2	Zyklus ≥ 3 , Tag 1 \pm 3 Tage		30–35 Tage nach EoT	Alle 12 Wochen
Gesamtüberleben	x	kontinuierlich				x
Symptomatik/Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/-BIL21)	x		x ¹⁾	x		
Sicherheit	x	kontinuierlich ²⁾			x	

¹⁾ Erhebung erfolgt alle 3 Zyklen beginnend ab Zyklus 3.

²⁾ Beobachtung zum Auftreten von UE erfolgt ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung.

Abkürzungen: EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; EoT: Behandlungsende; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Der SAP wurde am 12. Juni 2017 finalisiert, das erste Amendment am 15. April 2019 [10]. Änderungen des SAP erfolgten nach Einschluss und Behandlung der/des ersten Studienteilnehmenden bzw. kurz nach dem für den Studienbericht herangezogenen Datenschnitt am 22. März 2019.

Analysepopulationen

Folgende Populationen wurden in der Studie FIGHT-202 definiert:

- Efficacy Evaluable Population: Alle Patientinnen und Patienten, die eine bekannte FGF-/FGFR-Veränderung gemäß Befund des Zentrallabors aufweisen und mindestens eine Dosis Pemigatinib erhalten haben. In den USA sind zusätzlich alle Patientinnen und Patienten umfasst, die einen negativen Befund einer FGF-/FGFR-Veränderung gemäß Zentrallabor aufweisen und eine Dosis Pemigatinib erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Pemigatinib erhalten haben.

Für den Datenschnitt am 22. März 2019 sind 145 Personen von der Efficacy Evaluable Population und 146 Personen von der Sicherheitspopulation umfasst. Eine Testperson der Sicherheitspopulation weist einen unbekanntem Status bzgl. FGF-/FGFR-Veränderungen auf, da aufgrund technischer Schwierigkeiten die Messung im Zentrallabor nicht erfolgen konnte. Diese Person wurde von der Efficacy Evaluable Population ausgeschlossen.

Die definierten Populationen wurden gemäß Mutationsstatus in folgende Kohorten unterteilt.

- Kohorte A: FGFR2-Translokationen mit einem dokumentierten Fusionspartner im zentralen Laborbericht (n = 107).
- Kohorte B: Sonstige FGF/FGFR außer FGFR-Veränderungen (n = 20).
- Kohorte C: Negativ für FGF-/FGFR-Veränderungen (n = 18).
- 1 Testperson mit unbekanntem FGF-/FGFR-Status aus der Sicherheitspopulation.

Zum Datenschnitt am 7. April 2020 hatten alle Patientinnen und Patienten der Kohorten B und C sowie die Testperson mit unbekanntem Status der FGF-/FGFR-Veränderungen die Studie beendet. Auswertungen für Wirksamkeitsendpunkte wurden für Kohorte A vorgenommen. Diese Kohorte wurde zwischen den Datenschnitten am 22. März 2019 und 7. April 2020 um eine weitere Person in Japan erweitert, da die Rekrutierung in diesem Land in der Zwischenzeit fortgesetzt wurde. Insgesamt sind für den Datenschnitt am 7. April 2020 108 Patientinnen und Patienten der Kohorte A relevant.

Statistische Modelle

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird mittels Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier analysiert, wobei das mediane Überleben inkl. 95%-Konfidenzintervall berechnet wird. Die Berechnung der Konfidenzintervalle (KI) erfolgt mittels der Methodik nach Brookmeyer and Crowley [1]. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben oder Lost to Follow-up sind, werden zensiert. Die Zensierung erfolgt zu dem Zeitpunkt (Datum), an dem die/der Studienteilnehmende zuletzt als lebend erfasst wurde.

Symptomatik und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21)

Die Scores der Multi-Item-Skalen und der Einzelitems werden deskriptiv zu jedem Erhebungszeitpunkt dargestellt. Zudem erfolgt die deskriptive Abbildung der Veränderung des Scores zwischen Baseline und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Sicherheit

Sicherheitsereignisse werden deskriptiv in der Sicherheitspopulation ausgewertet.

Datenschnitt / Analysezeitpunkt

Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zu folgenden Datenschnitten eingereicht: 22. März 2019, 30. August 2019, 15. Oktober 2019 und 7. April 2020. Für den Datenschnitt am 22. März 2019 liegt ein Studienbericht vor, der für die Datenschnitte am 30. August 2019 und 7. April 2020 mit je einem Addendum ergänzt wurde. Weiterhin liegen zusätzliche Analysen für die vier genannten Datenschnitte vor, die sich teils auf mehrere Endpunkte der Studie FIGHT-202 und teils nur auf einen Endpunkt, nämlich „Gesamtüberleben“, stützen. Keiner der Datenschnitte war in den Studienunterlagen präspezifiziert. Für die europäische Zulassung von Pemigatinib wurden die Datenschnitte am 22. März 2019 und 7. April 2020 berücksichtigt [3]. Vor dem Hintergrund, dass die Vollständigkeit der eingereichten Informationen sich für die 4 Datenschnitte unterscheidet und dass lediglich zwei der vier vorgelegten Datenschnitte für die Zulassung relevant waren, wird in der Nutzenbewertung auf den Datenschnitt abgestellt, der die längste Nachbeobachtungszeit aufweist und valide Ergebnisse für die jeweiligen Endpunkte liefert. Dies ist im vorliegenden Fall der Datenschnitt am 7. April 2020 für Mortalität und Sicherheit und der am 22. März 2019 für Endpunkte der eingesetzten PRO-Instrumente (siehe Kapitel 4.4 und 4.5).

Fehlende Werte

Fehlende Werte werden in der Studie FIGHT-202 nicht ersetzt. Falls Tag und Monat von Datumsangaben fehlen, werden diese bei fehlendem Tag mit dem ersten Tag des Monats und bei fehlendem Tag und Monat mit 1. Januar ersetzt. Komplett fehlende Daten werden nicht ersetzt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie FIGHT-202 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 7 ist der Verlauf der Studie FIGHT-202 für Kohorte A bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 dargestellt. Von den 108 eingeschlossenen und mit Pemigatinib behandelten Personen haben zum Datenschnitt mehr als 90 % (n = 98) die Therapie bzw. 67 % (n = 73) die Studie abgebrochen. Der Abbruch der Studienmedikation erfolgte überwiegend aufgrund von Krankheitsprogression. Der Abbruch bzw. das Ausscheiden aus der Studie war hingegen größtenteils durch das Versterben der betreffenden Patientinnen und Patienten bedingt. Die mediane Behandlungsdauer mit Pemigatinib beträgt bis zum Datenschnitt 220 Tage mit einer Spanne zwischen 7 und 1.112 Tagen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer liegen nicht vor.

Tabelle 7: Allgemeine Angaben der Studie FIGHT-202 der Kohorte A¹⁾, Datenschnitt 07.04.2020

Studie FIGHT-202 Allgemeine Angaben	Pemigatinib N = 108
Behandelte Patientinnen und Patienten, n (%)	108 (100,0)
Laufende Behandlung mit Pemigatinib zum Zeitpunkt des Datenschnitts, n (%)	10 (9,3)
Abbruch der Einnahme von Pemigatinib aufgrund, n (%)	98 (90,7)
UE	6 (5,6)
Protokollverletzung	0
Krankheitsprogression	73 (67,6)
Tod	1 (0,9)
Lost to Follow-up	0
Entscheidung des ärztlichen Personals	6 (5,6)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (6,5)
Andere Gründe	5 (4,6)
Eingeschlossene Patientinnen und Patienten, n (%)	108 (100,0)
Studienteilnehmende zum Zeitpunkt des Datenschnitts, n (%)	35 (32,4)
Abbruch der Studie FIGHT-202 aufgrund, n (%)	73 (67,6)
UE	0
Protokollverletzung	0
Krankheitsprogression	3 (2,8)
Tod	60 (55,6)
Lost to Follow-up	3 (2,8)
Entscheidung des ärztlichen Personals	0
Entzug der Einverständniserklärung	7 (6,5)
Andere Gründe	0
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	220 (7; 1.112)
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht

Abkürzungen: FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Charakterisierung der Kohorte A der Studie FIGHT-202 zu Baseline ist in Tabelle 8 dargestellt. In die Studie sind Erwachsene mit einem mittleren Alter von 55 Jahren mit Cholangiokarzinom eingeschlossen. Bis auf eine Testperson weisen alle Studienteilnehmenden eine intrahepatische Tumorlokalisation auf und wurden mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Krebstherapie behandelt. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation zeigt zu Baseline einen ECOG-Status von 0 oder 1 und es liegt keine oder eine milde Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion vor.

Tabelle 8: Charakterisierung der Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020

Studie FIGHT-202 Charakterisierung	Kohorte A N = 108
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	55,2 (12,0) 55,5 (26; 77)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 65 Jahre 65 bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	83 (76,9) 20 (18,5) 5 (4,6)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	42 (38,9) 66 (61,1)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> weiß schwarz oder afroamerikanisch asiatisch andere fehlende Angabe	79 (73,1) 7 (6,5) 12 (11,1) 4 (3,7) 6 (5,6)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa Rest der Welt	64 (59,3) 32 (29,6) 12 (11,1)
<i>BMI (kg/m²)</i> MW (SD) Median (min; max)	N = 106 27,1 (7,1) 25,1 (17,8; 58,2)
<i>ECOG-Status, n (%)</i> 0 1 2	46 (42,6) 57 (52,8) 5 (4,6)
<i>Phosphate (mg/dl)</i> MW (SD) Median (min; max)	3,3 (0,6) 3,3 (1,6; 4,5)
<i>Grad der Nierenfunktionsstörung, n (%)</i> normal mild moderat schwer fehlende Angabe	42 (38,9) 47 (43,5) 18 (16,7) 0 1 (0,9)
<i>Grad der Leberbeeinträchtigung, n (%)</i> normal mild moderat schwer fehlende Angabe	48 (44,4) 52 (48,1) 7 (6,5) 0 1 (0,9)
<i>Lokalisation, n (%)</i> intrahepatisch extrahepatisch	107 (99,1) 1 (0,9)
<i>Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	1,61 (1,622) 1,33 (0,2; 11,1)

Studie FIGHT-202 Charakterisierung	Kohorte A N = 108
<i>TNM-Klassifikation – Primärtumor, n (%)</i>	
T0	1 (0,9)
T1A	3 (2,8)
T1B	4 (3,7)
T2	36 (33,3)
T3	14 (13,0)
T3A, T3B	1 (0,9)
T4	19 (17,6)
T4A, T4B	5 (4,6)
TX	22 (20,4)
fehlend	3 (2,8)
<i>TNM-Klassifikation – Lymphknoten, n (%)</i>	
N0	29 (26,9)
N1	46 (42,6)
N2	3 (2,8)
N3	1 (0,9)
NX	26 (24,1)
fehlend	3 (2,8)
<i>TNM-Klassifikation – Metastasen, n (%)</i>	
M0	16 (14,8)
M1	89 (82,4)
MX	1 (0,9)
fehlend	2 (1,9)
<i>Aktuelle Erkrankungsherde²⁾, n (%)</i>	
Knochen	21 (19,4)
Leber	102 (94,4)
Lunge	59 (54,6)
Pankreas	7 (6,5)
Lymphknoten	58 (53,7)
Haut und subkutanen Gewebe	2 (1,9)
ZNS	0
Kolon	1 (0,9)
Rektum	0
Aszites	8 (7,4)
Pleuraerguss	4 (3,7)
Brust	0
Andere	31 (28,7)
<i>Vorherige systemische Krebstherapie, n (%)</i>	
ja	107 (99,1)
nein	1 (0,9)
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapien, n (%)</i>	N = 107
1	65 (60,2)
2	29 (26,9)
≥ 3	13 (12,0)
<i>Vorherige platinbasierte Therapie, n (%)</i>	103 (95,4)
<i>Vorangegangene Radiotherapie, n (%)</i>	
ja	29 (26,9)
nein	79 (73,1)
<i>Vorangegangene Resektion, n (%)</i>	
ja	38 (35,2)
nein	70 (64,8)

Studie FIGHT-202 Charakterisierung	Kohorte A N = 108
<i>Anamnese einer Hepatitis-erkrankung, n (%)</i>	5 (4,6)
Chronische Hepatitis B	2 (1,9)
Hepatitis B	2 (1,9)
Hepatitis C	1 (0,9)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Patientinnen und Patienten können Erkrankungsherde an mehreren Stellen aufweisen.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TNM: Klassifikation für maligne Tumore (Tumor, Lymphknoten, Metastasen); ZNS: Zentralnervensystem.

Exposition mit der Studienmedikation

Die Exposition gegenüber der Studienmedikation Pemigatinib in der Studie FIGHT-202 ist in Tabelle 9 dargestellt. Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 erhielten die Patientinnen und Patienten im Mittel ca. 300 Tage, im Median 220 Tage die Studienmedikation. Die Anzahl der durchlaufenen Therapiezyklen beläuft sich im Mittel auf 14,3 bzw. im Median auf 10,5. Fast die Hälfte der Studienteilnehmenden unterbrach die Einnahme von Pemigatinib und ca. ein Viertel reduzierte die Dosis bis zum Datenschnitt am 7. April 2020.

Tabelle 9: Angaben zur Exposition mit Pemigatinib in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020

Studie FIGHT-202 Angaben zur Exposition	Pemigatinib N = 108
<i>Dauer der Exposition in Tagen²⁾</i>	
MW (SD)	300,5 (244,7)
Median (min; max)	220,0 (7; 1112)
<i>Anzahl an Zyklen</i>	
MW (SD)	14,3 (11,4)
Median (min; max)	10,5 (1; 52)
<i>Dosisanpassungen, n (%)</i>	
Unterbrechung	52 (48,1)
Reduktion	24 (22,2)
<i>Mittlere Dosis (mg/Tag)³⁾</i>	
MW (SD)	8,8 (1,5)
Median (min; max)	9,0 (3,8; 13,5)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Dauer der Behandlung (Tage) = Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1.

³⁾ Mittlere tägliche Dosis (mg/Tag) = Gesamtdosis (mg) / Dauer der Behandlung (Tage).

Abkürzungen: FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 erhielten nahezu alle Patientinnen und Patienten (n = 107; 99,1 %) der Studie FIGHT-202 Begleitmedikation. Am häufigsten wurden Medikamente in folgenden Wirkstoffklassen verabreicht: Natürliche Opiumalkaloide (n = 51; 47,2 %), Protonenpumpen-inhibitoren (n = 48; 44,4 %), Anilide (n = 46; 42,6 %), Vitamin D und Analoga (n = 39; 36,1 %), osmotisch wirkende Laxanzien (n = 38; 35,2 %), Benzodiazepin-Derivate (n = 36; 33,3 %) und Propionsäure-Derivate (n = 35; 32,4 %). Alle anderen Begleitmedikamente wurden bis zum Datenschnitt von weniger als 30 % der Patientinnen und Patienten eingenommen.

Folgetherapien

Angaben, ob nach der Pemigatinib-Therapie Folgetherapien verabreicht wurden bzw. welche Wirkstoffe zum Einsatz kamen, liegen für den Datenschnitt am 7. April 2020 nicht vor. Auch im Studienbericht zum Datenschnitt am 22. März 2019 wurden keine Informationen zu Folgetherapien identifiziert.

Protokollverletzungen

Protokollverletzungen werden in den Studienunterlagen ausschließlich zum Datenschnitt am 22. März 2019 berichtet. Die Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Protokollverletzung wird nicht berichtet. Am häufigsten traten Protokollverletzungen durch verpasste Erhebungen bei 95 Personen (89 %), gefolgt von Erhebungen außerhalb des Untersuchungszeitfensters bei 53 Personen (50 %) und Abweichungen von der Studienbehandlung bei 29 Personen (27 %) auf. Des Weiteren lagen bei 7 Personen (7 %) Verletzungen bei der Einverständniserklärung vor, bei 3 (3 %) Verletzungen der Einschlusskriterien und bei 2 (2 %) Protokollverletzungen bezüglich UE. Weitere 19 Personen (18 %) wiesen andere Verletzungen des Studienprotokolls auf.

Zum Datenschnitt am 7. April 2020 wurden keine Angaben zu Protokollverletzungen in den Studienunterlagen identifiziert.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie FIGHT-202 verstarb bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten der Kohorte A (Tabelle 10 und Abbildung 2). Die übrigen Patientinnen und Patienten wurden zensiert. Zensierungsgründe konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Es ist ebenfalls unklar, wie lang die mittlere oder mediane Beobachtungsdauer der Kohorte A für das Gesamtüberleben war. Die mediane Überlebenszeit beträgt zum Datenschnitt am 7. April 2020 17,5 Monate und zu Studienmonat 12 lag das Gesamtüberleben bei 67 %.

Tabelle 10: Gesamtüberleben in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Efficacy Evaluable Population

Studie FIGHT-202 Gesamtüberleben	Pemigatinib N = 108
Tod, n (%)	63 (58,3)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	45 (41,7) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾	17,5 [14,4; 22,9]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI]	96,3 [90,4; 98,6]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI]	88,7 [81,0; 93,4]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI]	76,1 [66,7; 83,2]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI]	67,3 [57,4; 75,4]

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Konfidenzintervall berechnet nach Methode von Brookmeyer und Crowley (1982).

Abkürzungen: FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier.

Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt am 7. April 2020. Bis Studienmonat 14 treten die Ereignisse kontinuierlich auf; es zeigt sich kein Plateau. Ab Studienmonat 14 erfolgen vermehrt Zensierungen, deren Gründe nicht näher spezifiziert sind. Ab Studienmonat 20 werden Aussagen zum Gesamtüberleben deutlich unsicherer, da viele Zensierungen in kurzen Zeitabständen erfolgen und weil nur noch ein relativ geringer Anteil der Patientinnen und Patienten unter Risiko steht.

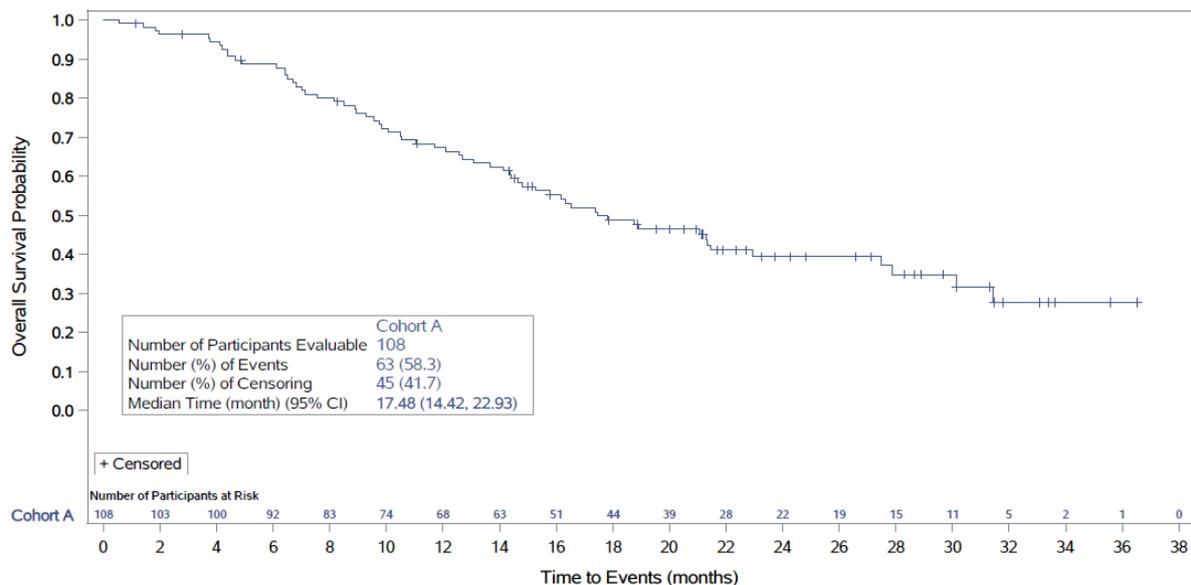


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Kohorte A der Studie FIGHT-202 zum Datenschnitt 07.04.2020

3.3 Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Alle Patientinnen und Patienten der Kohorte A der Studie FIGHT-202 kamen für die Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 infrage. Insgesamt betrifft dies zum Datenschnitt am 22. März 2019 107 Studienteilnehmende, die als Bezugsgröße zur Berechnung der Rücklaufquoten herangezogen wurden. Der Rücklauf ausgefüllter Fragebogen erreichte zu Baseline und zu den ersten beiden Erhebungszeitpunkten nach Baseline (Zyklus 3 und 6) einen Anteil von 70 % und mehr (siehe Tabellen 11 und 12). Die Rücklaufquoten nehmen über den Verlauf der Studie ab. Ab dem dritten Erhebungszeitpunkt nach Baseline standen von weniger als 70 % der Bezugspopulation Angaben zur Auswertung zur Verfügung. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten ab Behandlungszyklus 9 werden die Ergebnisse nur zu Baseline sowie Zyklus 3 und 6 dargestellt.

Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik. Zu Baseline zeigten sich für die Skalen „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhö“ im Mittel ca. 10 Punkte in der untersuchten Population. Die verbleibenden Symptomskalen wiesen im Mittel Scores zwischen ca. 20 und 30 Punkten zu Baseline auf. Mittlere Veränderungen zwischen Baseline und Zyklus 3 oder 6 betrug in allen Skalen und Items weniger als 10 Punkte; häufig kleiner als 5 Punkte. Für alle Skalen wies mindestens jeweils eine Testperson eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um 10 Punkte zwischen Baseline und Zyklus 3 und 6 auf,

was anhand der Angaben zu Minimum und Maximum der Veränderung zu Baseline ablesbar ist. Wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeweils Verbesserung oder Verschlechterung um 10 Punkte liegt, ist anhand der vorgelegten Auswertungen nicht erkennbar.

Tabelle 11: Veränderung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 22.03.2019; Efficacy Evaluable Population²⁾

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

Studie FIGHT-202 EORTC-QLQ-C30- Symptomskala/-item	Baseline	Zyklus 3, Tag 1		Zyklus 6, Tag 1	
	Absoluter Score	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline
Diarrhö					
N (%)	103 (96,3)	91 (85,0)	88 (82,2)	77 (72,0)	75 (70,1)
MW (SD)	12,0 (20,8)	16,1 (25,5)	3,0 (22,4)	15,2 (23,3)	4,0 (27,4)
Median (min; max)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (-33; 67)	0 (0; 100)	0 (-100; 100)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Efficacy Evaluable Population der Kohorte A umfasst zum Datenschnitt am 22.03.2019 107 Personen (vgl. Kapitel 2.4).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die Rücklaufquoten zum Instrument EORTC QLQ-C30 sind unter „Symptomatik“ in Kapitel 3.3 beschrieben.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Im Mittel betrug der Score der Skalen zwischen 67 und 80 Punkten. Veränderungen zwischen Baseline und Zyklus 3 bzw. 6 waren für alle Skalen kleiner als 10 Punkte und oft sogar kleiner als 5 Punkte. Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wies mindestens jeweils eine Testperson eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um 10 Punkte zwischen Baseline und Zyklus 3 und 6 auf, was anhand der Angaben zu Minimum und Maximum der Veränderung zu Baseline ablesbar ist. Wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeweils Verbesserung oder Verschlechterung um 10 Punkte liegt, ist anhand der vorgelegten Auswertungen nicht erkennbar.

Tabelle 12: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 22.03.2019; Efficacy Evaluable Population²⁾

Studie FIGHT-202 EORTC-QLQ-C30- Symptomskala/-item	Baseline	Zyklus 3, Tag 1		Zyklus 6, Tag 1	
	Absoluter Score	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline
Körperliche Funktion					
N (%)	103 (96,3)	92 (86,0)	89 (83,2)	77 (72,0)	75 (70,1)
MW (SD)	80,0 (18,6)	78,1 (19,1)	-2,7 (16,7)	76,6 (19,7)	-4,0 (16,1)
Median (min; max)	86,7 (13; 100)	80 (20; 100)	0,0 (-53; 33)	80 (20; 100)	0,0 (-47; 33)
Rollenfunktion					
N (%)	103 (96,3)	92 (86,0)	89 (83,2)	76 (71,0)	74 (69,2)
MW (SD)	75,1 (25,8)	77,5 (25,4)	0,2 (26,9)	67,3 (26,9)	-9,0 (25,6)
Median (min; max)	83,3 (0; 100)	83,3 (0; 100)	0,0 (-67; 67)	66,7 (0; 100)	0,0 (-100; 50)

Studie FIGHT-202 EORTC-QLQ-C30- Symptomskala/-item	Baseline	Zyklus 3, Tag 1		Zyklus 6, Tag 1	
	Absoluter Score	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline
Emotionale Funktion					
N (%)	103 (96,3)	91 (85,0)	88 (82,2)	77 (72,0)	75 (70,1)
MW (SD)	78,1 (21,9)	79,3 (22,2)	1,8 (17,2)	79,8 (22,6)	-0,1 (16,6)
Median (min; max)	83,3 (17; 100)	83,3 (0; 100)	0,0 (-33; 75)	83,3 (0; 100)	0,0 (-42; 42)
Kognitive Funktion					
N (%)	102 (95,3)	91 (85,0)	87 (81,3)	76 (71,0)	73 (68,2)
MW (SD)	86,9 (16,7)	85,2 (18,8)	-1,9 (17,7)	81,4 (19,2)	-5,5 (19,1)
Median (min; max)	83,3 (17; 100)	83,3 (0; 100)	0,0 (-67; 33)	83,3 (33; 100)	0,0 (-67; 50)
Soziale Funktion					
N (%)	103 (96,3)	90 (84,1)	87 (81,3)	77 (72,0)	75 (70,1)
MW (SD)	77,2 (26,3)	76,3 (26,4)	-2,1 (25,0)	71,6 (28,1)	-8,4 (26,1)
Median (min; max)	83,3 (0; 100)	83,3 (0; 100)	0,0 (-100; 50)	66,7 (0; 100)	0,0 (-100; 50)
Gesamteinschätzung					
N (%)	102 (95,3)	91 (85,0)	87 (81,3)	76 (71,0)	73 (68,2)
MW (SD)	67,3 (19,2)	65,7 (19,5)	-2,2 (19,9)	63,0 (20,2)	-6,4 (19,2)
Median (min; max)	66,7 (25; 100)	66,7 (0; 100)	0,0 (-50; 50)	66,7 (0; 100)	-8,3 (-50; 50)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Efficacy Evaluable Population der Kohorte A umfasst zum Datenschnitt am 22.03.2019 107 Personen (vgl. Kapitel 2.4).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-BIL21)

Das krankheitsspezifische Instrument EORTC QLQ-BIL21 wurde in der Studie FIGHT-202 bei Patientinnen und Patienten in den Ländern USA (n = 64), Großbritannien (n = 6), Italien (n = 8), Deutschland (n = 5) und Korea (n = 5) eingesetzt. Die Stichprobengröße zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität umfasst in der Studie somit 88 Personen. Der Rücklauf ausgefüllter Fragebogen erreichte zu Baseline und erstem Erhebungszeitpunkt nach Baseline, Zyklus 3, Tag 1, einen Anteil von 70 % und mehr. Ab dem zweiten Erhebungszeitpunkt nach Baseline standen von weniger als 70 % der Bezugspopulation Angaben zur Auswertung zur Verfügung. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten ab Behandlungszyklus 6 werden die Ergebnisse des Instruments EORTC QLQ-BIL21 nur zu Baseline und Zyklus 3, Tag 1 dargestellt.

In Tabelle 13 sind die deskriptiven Analysen der Ergebnisse des Zusatzmoduls EORTC QLQ-BIL21 abgebildet. Die Spanne des Scores liegt zwischen 0 und 100 Punkten; je höher der Score, desto schlechter ist die krankheitsspezifische Lebensqualität. Zu Baseline war die Beeinträchtigung durch Drainagen und Ikterus relativ gering mit durchschnittlich weniger als 10 Punkten. Auf den Skalen „Nahrungsaufnahme“, „Schmerz“, „Nebenwirkungen“ und „Gewichtsverlust“ lag der absolute Score im Mittel zu Baseline zwischen 10 und 40 Punkten. Mehr als durchschnittlich 40 Punkte zeigten sich zu Baseline in den Skalen „Angst“ und „Müdigkeit“. Mittlere Veränderungen zwischen Baseline und Zyklus 3 waren gering mit Ausnahme der Skala „Nahrungsaufnahme“. Hier

verschlechterte sich der Score zwischen Baseline und Zyklus 3 im Mittel um 13,4 Punkte bzw. um 8,3 Punkte im Median. Bei allen Skalen wies mindestens jeweils eine Testperson eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um 10 Punkte zwischen Baseline und Zyklus 3 auf, was anhand der Angaben zu Minimum und Maximum der Veränderung zu Baseline ablesbar ist. Wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeweils Verbesserung oder Verschlechterung um 10 Punkte liegt, ist anhand der vorgelegten Auswertungen nicht erkennbar.

Tabelle 13: Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-BIL21 in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 22.03.2019; Efficacy Evaluable Population²⁾³⁾

Studie FIGHT-202 EORTC-QLQ-BIL21-Symptomskala/-item	Baseline	Zyklus 3, Tag 1	
	Absoluter Score	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline
Angst			
N (%)	82 (93,2)	70 (79,5)	67 (76,1)
MW (SD)	42,4 (24,7)	38,9 (26,1)	-4,3 (16,9)
Median (min; max)	41,7 (0; 100)	33,3 (0; 100)	0,0 (-50; 42)
Drainagen			
N (%)	80 (90,9)	63 (71,6)	62 (70,5)
MW (SD)	3,3 (11,2)	1,6 (9,3)	-1,6 (11,2)
Median (min; max)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 67)	0,0 (-67; 33)
Nahrungsaufnahme			
N (%)	83 (94,3)	70 (79,5)	68 (77,3)
MW (SD)	17,7 (17,3)	28,5 (22,9)	13,4 (26,4)
Median (min; max)	16,7 (0; 67)	25,0 (0; 100)	8,3 (-42; 83)
Ikterus			
N (%)	83 (94,3)	70 (79,5)	68 (77,3)
MW (SD)	6,4 (12,2)	7,1 (10,2)	2,5 (10,5)
Median (min; max)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 33)	0,0 (-33; 33)
Schmerz			
N (%)	83 (94,3)	70 (79,5)	68 (77,3)
MW (SD)	24,9 (19,5)	20,2 (18,4)	-4,0 (17,5)
Median (min; max)	25,0 (0; 83)	16,7 (0; 100)	0,0 (-75; 42)
Nebenwirkungen			
N (%)	80 (90,9)	69 (78,4)	64 (72,7)
MW (SD)	28,3 (31,4)	29,5 (22,5)	4,7 (33,5)
Median (min; max)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	0,0 (-100; 67)
Müdigkeit			
N (%)	83 (94,3)	70 (79,5)	68 (77,3)
MW (SD)	43,0 (30,5)	38,9 (27,3)	-2,5 (30,3)
Median (min; max)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	0,0 (-78; 78)

Studie FIGHT-202 EORTC-QLQ-BIL21-Symptomskala/-item	Baseline	Zyklus 3, Tag 1	
	Absoluter Score	Absoluter Score	Veränderung zu Baseline
Gewichtsverlust			
N (%)	82 (93,2)	70 (79,5)	67 (76,1)
MW (SD)	19,1 (30,1)	14,3 (26,4)	-4,0 (25,6)
Median (min; max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (-100; 67)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Efficacy Evaluable Population der Kohorte A umfasst zum Datenschnitt am 22.03.2019 107 Personen (vgl. Kapitel 2.4).

³⁾ Das Instrument EORTC QLQ-BIL21 wurde in der Studie FIGHT-202 in den Ländern: USA (n = 64), Großbritannien (n = 6), Italien (n = 8), Deutschland (n = 5) und Korea (n = 5) eingesetzt. Die Bezugspopulation zur Berechnung der Rücklaufquoten umfasst daher zum Datenschnitt am 22.03.2019 88 Personen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

Die Behandlungsdauer der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation beträgt bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 im Mittel 300 Tage (SD: 244) bzw. im Median 220 Tage mit einer Spanne von 7 bis 1.112 Tagen (siehe Tabelle 9). Die Nachbeobachtung zum Auftreten von Sicherheitsereignissen erfolgte kontinuierlich ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 (+ 5) Tage nach Abbruch oder Beendigung der Therapie mit Pemigatinib. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen sind den eingereichten Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Die zusammenfassende Darstellung der UE in der Studie FIGHT-202 findet sich in Tabelle 14. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten der Kohorte A berichteten das Auftreten von UE jeglichen Schweregrads. Schwere UE traten bei einem Drittel der Studienteilnehmenden auf, SUE wurden von 42,6 % der Studienteilnehmenden berichtet. Die Therapie mit Pemigatinib wurde bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 von 7 der 108 Patientinnen und Patienten (6,5 %) aufgrund von UE abgebrochen.

Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation

Studie FIGHT-202 Personen mit mindestens einem ...	Pemigatinib N = 108 n (%)
UE	108 (100,0)
UE NCI-CTCAE-Grad ²⁾ 3 und 4	72 (66,7)
SUE	46 (42,6)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ³⁾	7 (6,5)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ NCI-CTCAE-Schweregrad 5 wurde in der Studie FIGHT-202 nicht vergeben (siehe Kapitel 2.3.4).

³⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, zur Krankheitsprogression, zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder zur Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

Abkürzungen: FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

UE jeglichen Schweregrads mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % oder bei mindestens 10 Personen in der Kohorte A der Studie FIGHT-202 sind in Tabelle 15 abgebildet. Am häufigsten, bei über 80 % der Patientinnen und Patienten, traten UE in den Systemorganklassen „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf. Weniger häufig, aber immerhin bei mindestens 50 % der Kohorte A wurden UE in den Systemorganklassen „Augenerkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ berichtet. UE in den verbleibenden Systemorganklassen traten bei weniger als der Hälfte der Patientinnen und Patienten auf.

Tabelle 15: Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz \geq 10 % oder bei mindestens 10 Personen und mindestens 1 % in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-2020, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation

Studie FIGHT-202 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pemigatinib N = 108 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (18,5)
Anämie	16 (14,8)
Augenerkrankungen	68 (63,0)
Trockenes Auge	38 (35,2)
Trichiasis	11 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	99 (91,7)
Abdominale Schmerzen	25 (23,1)
Obere abdominale Schmerzen	12 (11,1)
Konstipation	46 (42,6)
Diarrhö	57 (52,8)
Trockener Mund	42 (38,9)
Dyspepsie	13 (12,0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	13 (12,0)
Übelkeit	46 (42,6)
Stomatitis	45 (41,7)
Erbrechen	36 (33,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	82 (75,9)
Asthenie	15 (13,9)
Fatigue	50 (46,3)
Peripherales Ödem	16 (14,8)
Pyrexie	15 (13,9)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	20 (18,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (54,6)
Infektion der Harnwege	20 (18,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (19,4)

Studie FIGHT-202 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pemigatinib N = 108 n (%)
Untersuchungen	48 (44,4)
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (10,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (10,2)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (9,3)
Gewichtsreduktion	20 (18,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90 (83,3)
Verminderter Appetit	34 (31,5)
Dehydration	17 (15,7)
Hyperkalzämie	17 (15,7)
Hyperphosphatämie	60 (55,6)
Hypophosphatämie	28 (25,9)
Vitamin-D-Mangel	10 (9,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	72 (66,7)
Arthralgie	33 (30,6)
Rückenschmerzen	26 (24,1)
Muskelspasmen	11 (10,2)
Muskel- und Skelettschmerzen	10 (9,3)
Myalgie	15 (13,9)
Schmerzen in den Extremitäten	26 (24,1)
Erkrankungen des Nervensystems	75 (69,4)
Schwindel	19 (17,6)
Dysgeusie	52 (48,1)
Kopfschmerzen	20 (18,5)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (19,4)
Insomnie	12 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (20,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	51 (47,2)
Husten	11 (10,2)
Dyspnoe	10 (9,3)
Epistaxis	19 (17,6)
Nasale Trockenheit	13 (12,0)
Oropharyngeale Schmerzen	11 (10,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	93 (86,1)
Alopezie	64 (59,3)
Trockene Haut	30 (27,8)
Nagelverfärbung	12 (11,1)
Nageldystrophie	11 (10,2)

Studie FIGHT-202 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pemigatinib N = 108 <i>n (%)</i>
Onycholyse	10 (9,3)
Onychomadese	13 (12,0)
Hand-Fuß-Syndrom	23 (21,3)
Pruritus	11 (10,2)
Ausschlag	11 (10,2)
Gefäßerkrankungen	21 (19,4)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

Abkürzungen: FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE gemäß NCI-CTCAE-Grad 3 und 4 sind in Tabelle 16 dargestellt. Am häufigsten, von einem Viertel bzw. einem Fünftel der Patientinnen und Patienten, wurden schwere UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ berichtet. UE in den verbleibenden Systemorganklassen traten bei weniger als 14 % der Patientinnen und Patienten der Kohorte A auf. NCI-CTCAE-Schweregrad 5 wurde in der Studie FIGHT-202 nicht vergeben.

Tabelle 16: Unerwünschte Ereignisse mit NCI-CTCAE-Schweregrad¹⁾ 3 und 4 mit Inzidenz \geq 5 % in Kohorte A²⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation

Studie FIGHT-202 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pemigatinib N = 108 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (23,1)
Abdominale Schmerzen	6 (5,6)
Stomatitis	9 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (8,3)
Fatigue	5 (4,6)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	11 (10,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (13,9)
Untersuchungen	14 (13,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (20,4)
Hypophosphatämie	16 (14,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (9,3)
Arthralgie	7 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (7,4)
Hand-Fuß-Syndrom	7 (6,5)
Gefäßerkrankungen	7 (6,5)

¹⁾ NCI-CTCAE-Schweregrad 5 wurde in der Studie FIGHT-202 nicht vergeben (siehe Kapitel 2.3.4).

²⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

Abkürzungen: FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE sind in Tabelle 17 dargestellt. SUE einer Systemorganklasse traten bei nicht mehr als 14 % der Studienteilnehmenden auf. Am häufigsten wurden SUE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“ von jeweils 13,9 % und 11,1 % der Patientinnen und Patienten berichtet. SUE in den verbleibenden Systemorganklassen traten bei 9 (8,3 %) oder weniger Studienteilnehmenden auf.

Tabelle 17: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation

Studie FIGHT-202 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pemigatinib N = 108 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (5,6)
Pyrexie	5 (4,6)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	9 (8,3)
Cholangitis	5 (4,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (13,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (7,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (4,6)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

Abkürzungen: FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 brachen in Kohorte A (n = 108) 7 Patientinnen und Patienten die Therapie mit Pemigatinib aufgrund von UE ab. Bei jeweils 2 Personen traten UE in den Systemorganklassen „Erkrankungen der Leber und der Gallenblase“ und „Infektionen und Infestationen“ auf sowie bei je 1 Person UE in den Systemorganklassen „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischem Interesse

UE von besonderem klinischem Interesse wurden im SAP-Amendment 1 vom 15. April 2019 [10] definiert. Diese Ereignisse umfassen folgende Gruppen: „Schwerwiegende Netzhautablösungen“, „Nageltoxizität“, „Hyperphosphatämie“ und „Hypophosphatämie“. Für die Gruppen der UE von besonderem klinischem Interesse sind die entsprechenden PT spezifiziert [10]. Die Ergebnisdarstellungen der PT in Addendum 2 des Studienberichts unterscheiden sich von denen im SAP-Amendment 1 spezifizierten PT. In Tabelle 18 sind alle Ereignisse aufgeführt, die in Addendum 2 des Studienberichts als UE von besonderem klinischem Interesse abgebildet wurden; auch jene Ereignisse, die im SAP-Amendment 1 nicht prä-spezifiziert waren. Zusätzlich sind jene PT aufgeführt, die im SAP als UE von besonderem klinischem Interesse spezifiziert waren, aber in den Ergebnisdarstellungen nicht aufgeführt waren.

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten der Kohorte A der Studie FIGHT-202 berichtete bis zum Datenschnitt das Auftreten von UE von besonderem klinischem Interesse. Am häufigsten wurden UE in den Gruppen „Hyperphosphatämie“ und „Nageltoxizität“ von mehr als der Hälfte der

Patientinnen und Patienten berichtet. Der PT „Hyperphosphatämie“ in der Gruppe „Hyperphosphatämie“ trat bei 60 Studienteilnehmenden (55,6 %) auf. In der Gruppe „Nageltoxizität“ war die hohe Rate nicht auf UE in einem einzelnen PT, sondern auf mehrere PT wie „Nagelverfärbungen“, „Nageldystrophie“ oder „Onychomadese“ zurückführbar. UE der Gruppe „Hypophosphatämie“ traten bei ca. einem Viertel der Kohorte A auf, wobei der Hauptteil der Ereignisse auf den PT „Hypophosphatämie“ entfällt. UE der Gruppe „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ traten seltener auf, bei weniger als 5 % der Patientinnen und Patienten.

Die UE von besonderem klinischem Interesse wiesen nur zu einem geringen Anteil die NCI-CTCAE-Schweregrade 3 und 4 auf. Schwere UE von besonderem klinischem Interesse traten hauptsächlich in der Gruppe „Hypophosphatämie“ auf. NCI-CTCAE-Schweregrad 5 wurde in der Studie FIGHT-202 nicht vergeben.

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischem Interesse in Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202, Datenschnitt 07.04.2020; Sicherheitspopulation

Studie FIGHT-202, UE von besonderem klinischem Interesse Preferred Term	Pemigatinib N = 108 n (%)	
	Gesamt	NCI-CTCAE- Grade 3 und 4
UE von besonderem klinischem Interesse	91 (84,3)	20 (18,5)
Nageltoxizität²⁾	60 (55,6)	3 (2,8)
Nagelverfärbung	12 (11,1)	1 (0,9)
Nagelerkrankung	6 (5,6)	1 (0,9)
Nageldystrophie	11 (10,2)	-
Nagelhypertrophie	1 (0,9)	-
Nagelinfektion	3 (2,8)	-
Nagelriss	3 (2,8)	-
Nageltoxizität	3 (2,8)	-
Onychalgie	1 (0,9)	-
Onychoklasie	9 (8,3)	1 (0,9)
Onycholyse	10 (9,3)	-
Onychomadese	13 (12,0)	-
Onychomykose	5 (4,6)	-
Paronychie	9 (8,3)	1 (0,9)
Nagelbettweichheit ³⁾	k. A.	k. A.
Nagelbetterkrankung ³⁾	k. A.	k. A.
Nagelbettblutung ³⁾	k. A.	k. A.
Nagelbeschwerden ³⁾	k. A.	k. A.
Pilzparonychie ³⁾	k. A.	k. A.

Studie FIGHT-202, UE von besonderem klinischem Interesse Preferred Term	Pemigatinib N = 108 n (%)	
	Gesamt	NCI-CTCAE- Grade 3 und 4
Schwerwiegende Netzhautablösungen²⁾	5 (4,6)	1 (0,9)
Chorioretinale Falten ⁴⁾	1 (0,9)	-
Chorioretinale Narbe ⁴⁾	0 (0,0)	-
Ablösung des retinalen Pigmentepithels	1 (0,9)	-
Makulopathie ⁴⁾	1 (0,9)	-
Netzhautablösung	2 (1,9)	1 (0,9)
Netzhautverdickung ⁴⁾	1 (0,9)	-
Subretinale Flüssigkeit	0 (0,0)	-
Seröse Netzhautablösung ³⁾	k. A.	k. A.
Ablösung des retinalen Pigmentepithels ³⁾	k. A.	k. A.
Netzhautödem ³⁾	k. A.	k. A.
Chorioretinopathie ³⁾	k. A.	k. A.
retinale Pigmentepitheliopathie ³⁾	k. A.	k. A.
Chorioretinale Störung ³⁾	k. A.	k. A.
Retinopathie ³⁾	k. A.	k. A.
Hyperphosphatämie	63 (58,3)	-
Erhöhter Blut-Phosphatspiegel	4 (3,7)	-
Hyperphosphatämie	60 (55,6)	-
Hypophosphatämie	29 (26,9)	16 (14,8)
Erniedrigter Blut-Phosphatspiegel	1 (0,9)	-
Hypophosphatämie	28 (25,9)	16 (14,8)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Es gibt Diskrepanzen zwischen den im SAP-Amendment 1 vom 15.04.2019 [10] festgelegten PT und den in Addendum 2 des Studienberichts [8] dargestellten PT. Es ist unklar, aus welchen PT sich die Gruppen der UE von besonderem Interesse zusammensetzen.

³⁾ PT war gemäß SAP-Amendment 1 vom 15.04.2019 [10] als UE von besonderem Interesse spezifiziert worden. Es liegen hierfür keine Ergebnisdarstellungen vor.

⁴⁾ Gemäß SAP-Amendment 1 vom 15.04.2019 [10] ist dieser PT nicht als UE von besonderem klinischen Interesse spezifiziert. Ereignisse wurden jedoch in Addendum 2 des Studienberichts [8] der Studie FIGHT-202 und in Modul 4 des Herstellerdossiers [12] als UE von besonderem Interesse abgebildet.

Abkürzungen: FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pemigatinib

Pemigatinib (Pemazyre®) ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, die nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten sind. Die Fachinformation sieht pro Therapiezyklus eine Dauer von 21 Tagen vor, wobei die Einnahme von Pemigatinib 14 Tage täglich erfolgt und an die sich eine 7-tägige Therapiepause anschließt [5].

Für die Nutzenbewertung von Pemigatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet legte der pU die Studie FIGHT-202 zum Wirkstoff Pemigatinib vor sowie die Publikation von Jain et al., 2018 [13] als externe Kontrollstudie für den indirekten Vergleich bezüglich Gesamtüberleben. Für die Nutzenbewertung wird die pivotale Zulassungsstudie FIGHT-202 als bewertungsrelevant erachtet. Der indirekte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung von Pemigatinib herangezogen (siehe Kapitel 4.2). Die Studie FIGHT-202 ist eine offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom, die bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten werden basierend auf genetischen Tests zum FGF-/FGFR-Status in die Studie aufgenommen und entsprechend der Testergebnisse in Kohorten eingeteilt. Für die Nutzenbewertung ist Kohorte A relevant, welche Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht umfasst. Zum Datenschnitt am 22. März 2019 besteht die relevante Studienpopulation aus 107 Patientinnen und Patienten. Bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 wurde eine Person in Japan nachrekrutiert, sodass sich der Stichprobenumfang zum späteren Datenschnitt auf 108 Personen beläuft. Aufgrund der in der Studie FIGHT-202 formulierten Einschlusskriterien wurden nur Personen mit einem bestätigten und fortgeschrittenen oder inoperablen Cholangiokarzinom eingeschlossen. Anhand der Charakterisierung der Studienpopulation ist ersichtlich, dass ausschließlich Erwachsene berücksichtigt wurden, die, mit Ausnahme einer Person, alle mindestens eine vorangegangene systemische Therapie erhalten hatten. Die Studienpopulation ist somit vom formulierten Anwendungsgebiet für Pemigatinib umfasst. Jedoch muss einschränkend hinzugefügt werden, dass vornehmlich Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Krankheitschwere gemäß ECOG-Status in der Studie berücksichtigt wurden. Aussagen für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-Status >1 sind nur bedingt ableitbar.

In der Studie FIGHT-202 wurden fast 90 % der Patientinnen und Patienten in europäischen und oder US-amerikanischen Studienzentren behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erscheint demnach möglich.

Pemigatinib erhielt eine bedingte Zulassung für das vorliegende in der Nutzenbewertung adressierte Anwendungsgebiet [3]. Der pU ist gemäß Auflagen der European Medicines Agency (EMA) u. a. dazu aufgefordert bis Dezember 2021 die finalen Ergebnisse der Studie FIGHT-202 vorzulegen. Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zum direkten Vergleich zwischen Pemigatinib und Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin in der Erstlinientherapie sollen im Dezember 2026 vorgelegt werden und Unsicherheiten bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit ausräumen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Studie FIGHT-202

Die Studie FIGHT-202 ist eine offene, multizentrische Phase-II-Studie ohne Kontrollgruppe. Die Patientinnen und Patienten wurden basierend auf genetischen Tests zum FGF-/FGFR-Status in die Studie aufgenommen und entsprechend der Testergebnisse in Kohorten eingeteilt. Nach Aufnahme in die Studie beginnt die Therapiephase, in der alle Studienteilnehmenden Pemigatinib in aufeinanderfolgenden 21-tägigen Therapiezyklen erhalten. Die Therapie mit Pemigatinib erfolgt bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, zur inakzeptablen Toxizität, zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder zur Rücknahme der Einverständniserklärung. An das Therapieende schließt sich eine 30-tägige Nachbeobachtung bzgl. Sicherheit an. Krankheits- und/oder Vitalstatus werden nach Therapieende in der Langzeitnachbeobachtung bis zur Beendigung der Studie, zum Entzug der Teilnahme Einwilligung oder Tod erfasst.

Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung legt der pU Ergebnisse zu 4 Datenschnitten vor: 22. März 2019, 30. August 2019, 15. Oktober 2019 und 7. April 2020. Keiner der durchgeführten Datenschnitte war in den eingereichten Studienunterlagen prä-spezifiziert. Im EPAR [3] wurden Ergebnisse des ersten und letzten Datenschnitts, 22. März 2019 und 7. April 2020, dargestellt. Diese Datenschnitte wurden deshalb auch für die Nutzenbewertung in Betracht gezogen. Für den ersten Datenschnitt am 22. März 2019 liegen vollständige Auswertungen aller in der Studie geplanten Endpunkte vor. In den folgenden Datenschnitten erfolgte die Auswertung für eine Auswahl an Endpunkten, insbesondere für die Zeitpunkte 30. August 2019 und 15. Oktober 2019. Die Gründe für die Durchführung und Wahl der Datenschnitte geht aus den Unterlagen nicht hervor. Für den letzten Datenschnitt am 7. April 2020 wurden wieder umfangreichere Auswertungen insbesondere zu Mortalität und Sicherheit durchgeführt. Die explorativen Endpunkte wurden jedoch nicht ausgewertet und einzelne Angaben zur Studiendurchführung (z. B. Protokollverletzungen) nicht vollständig berichtet. Aus diesem Grund wird für die PRO-Instrumente (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) auf Ergebnisse des Datenschnitts am 22. März 2019 zurückgegriffen, obwohl Analysen zum Datenschnitt am 7. April 2020 möglich gewesen wären.

Der Patientenfluss ist zum Datenschnitt am 7. April 2020 nachvollziehbar dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 90 % der Studienteilnehmenden die Therapie mit Pemigatinib abgebrochen. Ca. ein Drittel der Patientinnen und Patienten befindet sich zum Datenschnitt weiterhin unter Nachbeobachtung. Der Großteil der Patientenpopulation hatte die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen bzw. war aus der Studie aufgrund von Tod ausgeschieden.

Die Expositionsdauer mit Pemigatinib beläuft sich in Kohorte A auf im Mittel 300 Tage und im Median 220 Tage mit einer Spanne von 7 bis 1.112 Tagen. Bei Pemigatinib handelt es sich um eine Dauertherapie. Bei einer medianen Expositionsdauer von 220 Tagen hat zumindest die Hälfte der Patientinnen und Patienten mindestens 7 Monate Pemigatinib eingenommen. Ergebnisse, die über eine längere Exposition mit Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hinausgehen, liegen nicht vor. Die mittlere und mediane Beobachtungsdauer bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit ist in den Studienunterlagen nicht berichtet. Es ist davon auszugehen, dass die Beobachtungszeit für Gesamtüberleben und Sicherheit länger als die Expositionszeit beträgt. Es kann jedoch nicht abgeschätzt werden, auf welchen Beobachtungszeitraum sich die Auswertungen beziehen. Fehlende Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden auch von der Zulassungsbehörde kritisch angemerkt [3].

Die Protokolländerungen der Studie FIGHT-202 sind nachvollziehbar und von Auswirkungen auf Validität und Interpretation der Ergebnisse wird nicht ausgegangen. Eine Darstellung zur Anzahl der eingeschlossenen und bereits mit Pemigatinib therapierten Patientinnen und Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten der Protokoll-Amendments wäre wünschenswert gewesen. Die Beschreibung der statistischen Analysen ist ebenfalls nachvollziehbar. Es ist jedoch anhand der eingereichten Unterlagen nicht ersichtlich, welche Änderungen zwischen dem ursprünglichen SAP und Amendment 1 des SAP vom 15. April 2019 [10] vorgenommen wurden. Gründe für die Erstellung des Amendments nach dem Datenschnitt am 22. März 2019 sind ebenfalls nicht beschrieben. In Amendment 1 des SAP wurden erstmals die Gruppen der UE von besonderem klinischem Interesse inkl. zugehöriger PT spezifiziert. Entgegen der Festlegungen im SAP erfolgte in Addendum 2 des Studienberichts [8] eine abweichende Darstellungen der PT der Gruppen „Nageltoxizität“ und „Schwerwiegende Netzhautablösungen“. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, warum die Ergebnisdarstellung der PT der UE von besonderem klinischen Interesse für Addendum 2 des Studienberichts [8] abweichen.

Positiv hervorzuheben ist der relativ große Stichprobenumfang an Patientinnen und Patienten mit dieser seltenen Erkrankung. Da jedoch die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, kann eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden, wie dies in einer vergleichenden randomisierten Studie möglich gewesen wäre. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studie FIGHT-202 als hoch bewertet.

Externe Kontrollgruppe (Publikation Jain et al., 2018)

Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung wurde vom pU ein indirekter Vergleich zum Gesamtüberleben der Studie FIGHT-202 im Vergleich zur Population der Publikation Jain et al., 2018 [13] vorgelegt. Dieser indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung von Pemigatinib nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.1). Der maßgebliche Grund hierfür ist das Rückdatieren des Beginns der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten in der Studie FIGHT-202, was zu einem Selektionsbias und Immortal Time Bias führen kann. Hintergrund ist, dass für die externe Kontrollpopulation [13] Informationen zu Ereigniszeiten ab Diagnosedatum zur Verfügung standen. Um eine vermeintliche Vergleichbarkeit in der Operationalisierung zur Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben herzustellen, wurde für die Patientinnen und Patienten der Studie FIGHT-202 der Startzeitpunkt zur Nachbeobachtung für Gesamtüberleben vom Beginn der Therapie mit Pemigatinib auf den Diagnosezeitpunkt rückdatiert. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten bis zum Beginn der Therapie mit Pemigatinib überlebt haben müssen, um überhaupt in der Studie FIGHT-202 berücksichtigt werden zu können, was einen Selektionsbias ergibt. Wahrscheinlich führt diese Selektion zum Einschluss von Patientinnen und Patienten mit geringerer Krankheitschwere. Außerdem geht das Rückdatieren für den Zeitraum ab Diagnosedatum bis Behandlungsbeginn mit Pemigatinib mit einem Immortal Time Bias einher, was wahrscheinlich in eine Überschätzung der Überlebenszeit im Vergleich zur externen Kontrollgruppe mündet. Diese verzerrenden Aspekte werden als so gravierend angesehen, dass die Ergebnisse des indirekten Vergleichs keine verlässlichen vergleichenden Aussagen zum Gesamtüberleben zwischen der Population der Studie FIGHT-202 und der in der Publikation von Jain et al. beschriebenen Population zulassen.

4.3 Mortalität

Bis zum in der Nutzenbewertung dargestellten Datenschnitt verstarben in Kohorte A der Studie FIGHT-202 mehr als die Hälfte der, nämlich 63 von 108 untersuchten, Patientinnen und Patienten. Das mediane Überleben beträgt 17,5 Monate (95 %-KI: [14,4; 22,9]). Über den Studienzeitraum bis Monat 14 traten die Ereignisse kontinuierlich auf. Ab Studienmonat 14 erfolgten vermehrt Zensierungen, deren Gründe in den Studienunterlagen nicht näher beschrieben wurden. Ab Studienmonat 20 werden Aussagen zum Gesamtüberleben deutlich unsicherer, da viele Zensierungen in kurzen Zeitabständen erfolgen und, weil nur noch ein relativ geringer Anteil Patientinnen und Patienten unter Risiko steht. Angaben zur medianen Nachbeobachtungszeit liegen nicht vor.

Die Ergebnisse zur Mortalität sind lediglich deskriptiv, da es sich um eine unkontrollierte Studie ohne adäquate Analysen zu einer externen Kontrollgruppe handelt. Fehlende Darstellungen der Zensierungsgründe und der den Analysen zugrundeliegenden Beobachtungszeit schränken die Interpretation der Ergebnisse weiter ein.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Eine adäquate vergleichende Analyse zum Gesamtüberleben liegt nicht vor. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten verstarb mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns liegen ein hohes Verzerrungspotential und eine geringe Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Mortalität ist nicht möglich.

4.4 Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Symptomatik wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Rücklaufquoten nahmen im Studienverlauf ab und lagen für die Erhebungszeitpunkte zu Zyklus 3 und 6 zum Datenschnitt am 22. März 2019 jeweils bei ca. 70 % oder höher. Zu Zyklus 9 belief sich der Rücklauf auf ca. 55 % und Ergebnisse wurden für die Nutzenbewertung von Pemigatinib nicht mehr herangezogen. Am 22. März 2019 hatten die Patientinnen und Patienten im Mittel 11,8 (SD: 7,9) bzw. im Median 10 (min: 1; max: 34) Therapiezyklen durchlaufen. Da zu diesem Zeitpunkt noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Gelegenheit hatten Therapiezyklus 9 zu erreichen, könnte zum späteren Datenschnitt am 7. April 2020 ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten Informationen zu PRO-Endpunkten erbracht haben. Es wurden jedoch zum Datenschnitt am 7. April 2020 weder Angaben zum Rücklauf noch zu deskriptiven Analysen der PRO-Instrumente vorgelegt. Es geht aus den Ausführungen des pU nicht hervor, warum keine Analysen zu explorativen Endpunkten für den jüngsten Datenschnitt durchgeführt wurden.

Auswertungen der PRO-Instrumente beschränken sich in der Studie FIGHT-202 auf Darstellungen der absoluten Scores und deren mittlere und mediane Veränderungen zu Baseline. Responderanalysen waren nicht geplant und wurden auch nicht post hoc durchgeführt.

Insgesamt erreichten die Scores der Symptomatik Werte zwischen 10 und knapp 40 Punkten auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte weisen dabei auf eine stärker ausgeprägte Symptomatik hin. Im Verlauf der Studie waren im Mittel und im Median Veränderungen zu Baseline kleiner als 10 Punkte (entsprechend einer mindestens 15%igen Veränderung der Gesamtskala), sodass anhand dieser Auswertungen keine starken Veränderungen der Symptomatik unter der

Therapie für die untersuchte Population zu beobachten war. Anhand der Spanne der Veränderung zu Baseline ist erkennbar, dass jeweils mindestens eine Person eine Verbesserung bzw. Verschlechterung zwischen den dargestellten Post-Baseline-Erhebungen und Baseline erreicht hatte. Wie hoch der Anteil derer ist, die eine Veränderung zu den entsprechenden Messzeitpunkten erreichten, geht aus den Ergebnisdarstellungen nicht hervor.

Vergleichende Auswertungen liegen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in der Studie FIGHT-202 nicht vor und die Ergebnisse der deskriptiven Auswertungen sind aufgrund der fehlenden Daten nur bis zum Therapiezyklus 6 interpretierbar.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Eine adäquate vergleichende Analyse zur Symptomatik liegt nicht vor. Während der ersten 6 Therapiezyklen zeigten sich im Mittel und im Median keine starken Veränderungen in der patientenberichteten Symptomatik. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns liegen ein hohes Verzerrungspotential und eine geringe Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Morbidität ist nicht möglich.

4.5 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die Ausführungen zu Rücklaufquote und statistischen Analysen der PRO-Instrumente in Kapitel 4.4 gelten auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30.

Insgesamt betragen die Scores der Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala zwischen 67 und 80 Punkten auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten; höhere Werte bedeuten dabei bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Veränderungen zwischen Baseline und Zyklus 3 bzw. 6 waren für alle Skalen gering mit weniger als 10 Punkten, oft sogar weniger als 5 Punkten. Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wies mindestens jeweils 1 Person eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um 10 Punkte (entsprechend einer mindestens 15%igen Veränderung der Gesamtskala) zwischen Baseline und Zyklus 3 und 6 auf, was anhand der Angaben zu Minimum und Maximum der Veränderung zu Baseline ablesbar ist. Wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeweils Verbesserung oder Verschlechterung um 10 Punkte liegt, ist anhand der vorgelegten Auswertungen nicht erkennbar.

Vergleichende Auswertungen liegen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in der Studie FIGHT-202 nicht vor und die Ergebnisse der deskriptiven Auswertungen sind aufgrund der fehlenden Daten nur bis Therapiezyklus 6 interpretierbar.

Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-BIL21)

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-BIL21 in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea erhoben. In den verbleibenden Ländern erfolgte keine Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Aussagen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität sind somit nur für eine Teilpopulation möglich. Die Rücklaufquoten nahmen im Studienverlauf ab und lagen lediglich zu Baseline und zu Zyklus 3 zum Datenschnitt am 22. März 2019 bei ca. 70 % oder höher. Zu Zyklus 6 belief sich der Rücklauf mit teils 61 von 88 Patientinnen und Patienten auf knapp unter 70 %; die Ergebnisse wurden für die Nutzenbewertung von Pemigatinib nicht mehr herangezogen. Am 22. März 2019 hatten die Patientinnen und

Patienten der Kohorte A im Mittel 11,8 (SD: 7,9) bzw. im Median 10 (min: 1; max: 34) Therapiezyklen durchlaufen. Angaben zur Teilpopulation, in der das Instrument EORTC QLQ-BIL21 zum Einsatz kam, liegen nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass noch nicht alle Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Gelegenheit hatten Therapiezyklus 6 zu erreichen. Möglicherweise hat zum späteren Datenschnitt am 7. April 2020 ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten Informationen zu PRO-Endpunkten erbracht, sodass zu diesem Datenschnitt aussagekräftigere Ergebnisse möglich wären. Es wurden jedoch zum Datenschnitt am 7. April 2020 weder Angaben zum Rücklauf noch zu deskriptiven Analysen der PRO-Instrumente vorgelegt. Es geht aus den Ausführungen des pU nicht hervor, warum keine Analysen zu explorativen Endpunkten für den jüngsten Datenschnitt durchgeführt wurden.

Auswertungen des Instruments EORTC QLQ-BIL21 beschränken sich in der Studie FIGHT-202 auf Darstellungen der absoluten Scores und deren mittlere und mediane Veränderungen zu Baseline. Responderanalysen waren nicht geplant und wurden auch nicht post hoc durchgeführt.

Die Spanne der Scores des EORTC QLQ-BIL21 liegt zwischen 0 und 100 Punkten; je höher der Score, desto schlechter ist die krankheitsspezifische Lebensqualität. Zu Baseline war die Beeinträchtigung durch Drainagen und Ikterus relativ gering mit durchschnittlich weniger als 10 Punkten. Auf den Skalen „Nahrungsaufnahme“, „Schmerz“, „Nebenwirkungen“ und „Gewichtsverlust“ lag der absolute Score zu Baseline im Mittel zwischen 10 und 40 Punkten. Mehr als durchschnittlich 40 Punkte zeigten sich zu Baseline in den Skalen „Angst“ und „Müdigkeit“. Mittlere Veränderungen zwischen Baseline und Zyklus 3 waren sehr gering mit weniger als 5 Punkten. Eine Ausnahme stellt die Skala „Nahrungsaufnahme“ dar, in der sich eine mittlere Verschlechterung von 13,4 Punkten zu Zyklus 3 gegenüber Baseline zeigte. Ob es sich hierbei um eine relevante Veränderung handelt, kann aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe und der fehlenden Relevanzschwelle nicht eingeschätzt werden. Auf allen Skalen wies mindestens 1 Person jeweils eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um 10 Punkte (entsprechend einer mindestens 15%igen Veränderung der Gesamtskala) zwischen Baseline und Zyklus 3 auf. Wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeweils Verbesserung oder Verschlechterung um 10 Punkte liegt, ist anhand der vorgelegten Auswertungen nicht erkennbar.

Vergleichende Auswertungen liegen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in der Studie FIGHT-202 nicht vor und die Ergebnisse der deskriptiven Auswertungen sind aufgrund der fehlenden Daten nur bis Therapiezyklus 3 interpretierbar.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Adäquate vergleichende Analysen zur Lebensqualität liegen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in der Studie FIGHT-202 nicht vor. Während der ersten 3 Therapiezyklen zeigten sich im Mittel und im Median keine starken Veränderungen in der patientenberichteten gesundheitsbezogenen (EORTC QLQ-C30) und krankheitsspezifischen (EORTC QLQ-BIL21) Lebensqualität. Veränderungen des EORTC QLQ-C30 zwischen Baseline und Zyklus 3 bzw. 6 waren für alle Skalen gering mit weniger als 10 Punkten, oft sogar weniger als 5 Punkten. Unter der Therapie mit Pemigatinib zeigte sich auf der EORTC-QLQ-BIL21-Skala „Nahrungsaufnahme“ im Mittel eine Veränderung zu Baseline von mehr als 10 Punkten, die jedoch wegen des fehlenden Vergleichs nicht abschließend bewertet werden kann. In der Gesamtschau zeigt sich aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential und eine geringe Aussagesicherheit der Ergebnisse. Eine abschließende Bewertung des Effekts von Pemigatinib auf die Lebensqualität ist nicht möglich.

4.6 Sicherheit

Bei allen Patientinnen und Patienten der Kohorte A der Studie FIGHT-202 trat bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 mindestens ein Sicherheitsereignis jeglichen Schweregrads auf. Bei zwei Drittel der Patientinnen und Patienten war dies sogar ein schweres UE mit Schweregrad 3 oder 4 gemäß NCI-CTCAE-Klassifizierung. SUE erlitten ca. 40 % der Patientinnen und Patienten und nur wenige (< 10 %) der Studienteilnehmenden brach die Behandlung mit Pemigatinib aufgrund von UE ab. Letztere Angabe ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da neben Therapieabbruch aufgrund von UE insbesondere Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression ein konkurrierendes Ereignis darstellt. Bis zum Datenschnitt brachen ca. zwei Drittel der Patientinnen und Patienten die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression ab.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Kohorte A traten bei einer medianen Behandlungsdauer von 220 Tagen am häufigsten (> 80 % der Patientinnen und Patienten) UE jeglichen Schweregrads in den Systemorganklassen „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf. Schwere UE wurden bei ca. 20 % der Studienpopulation in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ beobachtet. SUE traten insgesamt seltener auf, bei < 14 % der Sicherheitspopulation, und waren am häufigsten in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“ vertreten.

UE von besonderem klinischem Interesse traten bis zum Datenschnitt am 7. April 2020 bei insgesamt mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten auf. Am häufigsten wurden UE in den Gruppen „Hyperphosphatämie“ und „Nageltoxizität“ berichtet. Der PT „Hyperphosphatämie“ in der Gruppe „Hyperphosphatämie“ trat bei 60 Studienteilnehmenden (55,6 %) auf. In der Gruppe „Nageltoxizität“ war die hohe Rate nicht auf UE in einem einzelnen PT, sondern auf mehrere PT wie „Nagelverfärbungen“, „Nageldystrophie“ oder „Onychomadese“ zurückführbar. Im Dossier zur Nutzenbewertung legt der pU dar, dass Hyperphosphatämie eine erwartete Nebenwirkung des FGFR-Inhibitors Pemigatinib sei. Im Studienprotokoll sind Behandlungsempfehlungen formuliert (z. B. Phosphatrestriction in der Nahrung, Verabreichung einer phosphatbindenden Therapie, Dosismodifikation). Es liegen jedoch keine weiteren Informationen aus Studie FIGHT-202 vor, inwiefern diese Behandlungen zum Einsatz kamen und ob eine Therapie der Hyperphosphatämie erfolgreich war.

Die Ergebnisdarstellungen der UE von besonderem klinischem Interesse weisen Inkonsistenzen zu den in SAP-Amendment 1 [10] spezifizierten PT der Gruppen „Nageltoxizität“ und „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ auf. In der Gruppe der „Nageltoxizität“ waren neben den in Addendum 2 des Studienberichts aufgeführten PT auch „Nagelbettweichheit“, „Nagelbitterkrankung“, „Nagelbettblutung“, „Nagelbeschwerden“ und „Pilzparonychie“ spezifiziert. In der Gruppe „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ waren neben den im Studienbericht dargestellten PT auch Ereignisse der PT „Seröse Netzhautablösung“, „Ablösung des retinalen Pigmentepithels“, „Netzhautödem“, „Chorioretinopathie“, „Retinale Pigmentepitheliopathie“, „Chorioretinale Störung“ und „Retinopathie“ spezifiziert. Es ist unklar, ob Ereignisse in diesen PT aufgetreten sind und ob diese bei den UE von besonderem klinischem Interesse dokumentiert wurden. Darüber hinaus wurden in der Gruppe „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ PT in den Ergebnisdarstellungen berücksichtigt, die nicht a priori in SAP-Amendment 1 festgelegt waren. Möglicherweise hat es seit Erstellung des SAP-Amendment 1 eine Änderung der Definitionen der UE von besonderem klinischem Interesse gegeben, welche jedoch nicht in den vom pU eingereichten Unterlagen dokumentiert ist. Die Festlegung der UE von besonderem klinischem Interesse ist in den

Studienunterlagen nicht näher beschrieben und die Spezifizierung fand erst nach dem ersten Datenschnitt statt. Es ist nicht beschrieben auf welcher Basis die Auswahl der UE geschah und inwiefern Sicherheitsergebnisse des Datenschnitts am 22. März 2019 hierbei eingeflossen sind.

Bis zum Datenschnitt liegen in der Studie FIGHT-202 Informationen zu Sicherheitsereignissen für eine Behandlungsdauer von im Median 220 Tagen vor. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen konnten nicht identifiziert werden, es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Erfassung von UE sich mindestens über die Therapiephase mit Pemigatinib erstreckte. Bei einer Beobachtungsdauer von im Median 220 Tagen und Pemigatinib als potentielle Dauertherapie, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten begrenzt, die Pemigatinib über längere Zeit, z. B. 1 Jahr, eingenommen haben. Es liegen keine verlässlichen Ergebnisse zur Langzeitsicherheit vor. Hier wären insbesondere vergleichende Ergebnisse wünschenswert.

Die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE umfassen möglicherweise Symptome der Grunderkrankung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige der Sicherheitsereignisse auch ohne die Gabe von Pemigatinib aufgetreten wären. Ein entsprechender Vergleich zu einer Kontrollgruppe wurde nicht vorgelegt, weshalb der Anteil der Symptome der Grunderkrankung an den erfassten Sicherheitsereignissen nicht abgeschätzt werden kann. Grundsätzlich ist anzumerken, dass aufgrund der fehlenden Kontrollpopulation keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich ist. Vor diesem Hintergrund ist von einem hohen Verzerrungspotential und einer geringen Aussagesicherheit der Ergebnisse zur Sicherheit, insbesondere der Langzeitsicherheit, auszugehen. Die EMA schlussfolgert, dass Pemigatinib ein nicht zu vernachlässigendes Sicherheitsprofil aufweise, jedoch die Monotherapie von Pemigatinib zu diesem Zeitpunkt bzgl. Sicherheit zufriedenstellend charakterisiert sei [3]. Jedoch werden auch von der EMA Unsicherheiten hinsichtlich der Langzeitsicherheit von Pemigatinib angemerkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei allen Patientinnen und Patienten traten während der Therapiephase mit Pemigatinib UE auf. Ca. zwei Drittel der Personen erlitten schwere UE, bei 40 % traten bis zum Datenschnitt SUE auf. UE von besonderem klinischem Interesse traten bei 8 von 10 Studienteilnehmenden auf und umfassen vorrangig UE der Gruppen „Hyperphosphatämie“ und „Nageltoxizität“. Bei fehlenden Informationen zur Langzeitsicherheit sowie fehlender Kontrollgruppe wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse als hoch und die Aussagesicherheit als gering bewertet.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pemigatinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrene Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Pemigatinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist. Die Nutzenbewertung von Pemigatinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie FIGHT-202. Es handelt sich bei der Studie FIGHT-202 um eine offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom, die bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten werden basierend auf genetischen Tests zum FGF-/FGFR-Status in die Studie aufgenommen und entsprechend der Testergebnisse in Kohorten eingeteilt. Für die Nutzenbewertung ist Kohorte A relevant, welche Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht umfasst. Die Studie dauert weiterhin an. Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zu 4 Datenschnitten sowie ein indirekter Vergleich mit einer externen Kontrollpopulation vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wird sich hauptsächlich auf den Datenschnitt zum 7. April 2020 gestützt. Auswertungen der PRO-Instrumente liegen ausschließlich für den Datenschnitt zum 22. März 2019 vor. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur externen Kontrollgruppe werden in der Nutzenbewertung aufgrund methodischer Limitationen nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Kohorte A der Studie FIGHT-202 werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Alle dargestellten Ergebnisse unterliegen aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns einem hohen Verzerrungspotential.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Kohorte A¹⁾ der Studie FIGHT-202

Endpunkt	Pemigatinib N = 108
Mortalität	
<u>Gesamtüberleben²⁾</u>	
Todesfälle, n (%)	63 (58,3)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ³⁾	17,5 [14,4; 22,9]
Gesamtüberleben Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI]	96,3 [90,4; 98,6]
Gesamtüberleben Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI]	88,7 [81,0; 93,4]
Gesamtüberleben Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI]	76,1 [66,7; 83,2]
Gesamtüberleben Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI]	67,3 [57,4; 75,4]
Morbidität	
<u>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)⁴⁾</u>	
Fatigue	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 89; 2,3 (22,4)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 75; 6,7 (23,9)
Übelkeit und Erbrechen	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 88; 2,1 (20,5)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 74; 1,6 (16,4)
Schmerz	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 87; -1,5 (25,1)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 74; 8,6 (27,2)
Dyspnoe	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 88; -5,7 (19,1)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 75; -4,9 (21,7)

Endpunkt	Pemigatinib N = 108
Appetitverlust	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 88; 4,2 (37,1)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 74; 9,0 (33,2)
Schlaflosigkeit	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 88; -1,1 (24,0)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 74; 5,0 (31,1)
Obstipation	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 89; 4,1 (33,6)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 75; 7,6 (26,0)
Diarrhö	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 88; 3,0 (22,4)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 75; 4,0 (27,4)
Lebensqualität	
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)⁴⁾</u>	
Körperliche Funktion	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 89; -2,7 (16,7)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 75; -4,0 (16,1)
Rollenfunktion	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 89; 0,2 (26,9)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 74; -9,0 (25,6)
Emotionale Funktion	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 88; 1,8 (17,2)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 75; -0,1 (16,6)
Kognitive Funktion	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 87; -1,9 (17,7)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 73; -5,5 (19,1)
Soziale Funktion	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 87; -2,1 (25,0)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 75; -8,4 (26,1)
Gesamteinschätzung	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 87; -2,2 (19,9)
Δ Baseline und Monat 6, MW (SD)	N = 73; -6,4 (19,2)
<u>Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-BIL21)⁴⁾⁵⁾</u>	
Angst	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 67; -4,3 (16,9)
Drainagen	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 62; -1,6 (11,2)
Nahrungsaufnahme	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 68; 13,4 (26,4)
Ikterus	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 68; 2,5 (10,5)
Schmerz	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 68; -4,0 (17,5)
Nebenwirkungen	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 64; 4,7 (33,5)
Müdigkeit	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 68; -2,5 (30,3)
Gewichtsverlust	
Δ Baseline und Monat 3, MW (SD)	N = 67; -4,0 (25,6)

Endpunkt	Pemigatinib N = 108
Sicherheit	
UE NCI-CTCAE-Grad ⁶⁾ 3 und 4	72 (66,7)
SUE	46 (42,6)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁷⁾	7 (6,5)
UE von besonderem klinischem Interesse	91 (84,3)
Nageltoxizität ⁸⁾	60 (55,6)
Schwerwiegende Netzhautablösungen ⁹⁾¹⁰⁾	5 (4,6)
Hyperphosphatämie	63 (58,3)
Hypophosphatämie	29 (26,9)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement gemäß zentralem Laborbericht.

²⁾ Efficacy Evaluable Population zum Datenschnitt am 07.04.2020, n = 108.

³⁾ Konfidenzintervall berechnet nach Methode von Brookmeyer und Crowley (1982).

⁴⁾ Efficacy Evaluable Population zum Datenschnitt am 22.03.2019, n = 107.

⁵⁾ Das Instrument EORTC QLQ-BIL21 wurde in der Studie FIGHT-202 in den Ländern: USA (n = 64), Großbritannien (n = 6), Italien (n = 8), Deutschland (n = 5) und Korea (n = 5) eingesetzt. Die Bezugspopulation zur Berechnung der Rücklaufquoten umfasst daher zum Datenschnitt am 22. März 2019 n = 88 Personen.

⁶⁾ NCI-CTCAE-Schweregrad 5 wurde in der Studie FIGHT-202 nicht vergeben (siehe Kapitel 2.3.4).

⁷⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, zur Krankheitsprogression, zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder zur Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

⁸⁾ Folgende PT waren gemäß SAP-Amendment 1 vom 15.04.2019 [10] als UE von besonderem klinischem Interesse spezifiziert worden, jedoch in den Ergebnisdarstellungen nicht abgebildet: „Nagelbettweichheit“, „Nagelbetterkrankung“, „Nagelbettblutung“, „Nagelbeschwerden“ und „Pilzparonychie“. Es ist unklar, ob Ereignisse dieser PT in der Gesamtdarstellung der UE von besonderem Interesse und in der Gruppe „Nageltoxizität“ umfasst waren.

⁹⁾ Folgende PT waren gemäß SAP-Amendment 1 vom 15.04.2019 [10] als UE von besonderem Interesse spezifiziert worden, jedoch in den Ergebnisdarstellungen nicht abgebildet: „Seröse Netzhautablösung“, „Ablösung des retinalen Pigmentepithels“, „Netzhautödem“, „Chorioretinopathie“, „Retinale Pigmentepitheliopathie“, „Chorioretinale Störung“ und „Retinopathie“. Es ist unklar, ob Ereignisse dieser PT in der Gesamtdarstellung der UE von besonderem Interesse und in der Gruppe „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ umfasst waren.

¹⁰⁾ In der Gruppe „Schwerwiegende Netzhautablösungen“ waren zusätzlich folgende PT als Ereignisse gewertet, die gemäß SAP-Amendment 1 vom 15.04.2019 [10] nicht als UE von besonderem klinischem Interesse spezifiziert waren: „Chorioretinale Falten“, „Chorioretinale Narbe“, „Makulopathie“ und „Netzhautverdickung“.

Abkürzungen: Δ: Veränderung zwischen; EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Module; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MW: Mittelwert; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Brookmeyer R, Crowley J.** A confidence interval for the median survival time. *Biometrics* 1982;38(1):29–41.
2. **EORTC Quality of Life Group.** Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer; Questionnaires [online]. EORTC; 2011. [Zugriff: 07.05.2021]. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-bil21/>.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Pemazyre (pemigatinib): European public assessment report EMEA/H/C/005266/0000 [online]. 25.02.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 02.06.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pemazyre-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. **Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, Johnson CD, Sezer O, Pucciarelli S, 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):587–592.
5. **Incyte Biosciences.** Pemazyre 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten [online]. 03.2021. Berlin (GER). [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. **Incyte Biosciences.** 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); clinical study protocol FIGHT-202, amendment 6 [unveröffentlicht]. 2019.
7. **Incyte Biosciences.** 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); clinical study report FIGHT-202 [unveröffentlicht]. 2019.
8. **Incyte Biosciences.** 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); clinical study report, addendum 2 [unveröffentlicht]. 2020.
9. **Incyte Biosciences.** 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); protocol and amendments, appendix 16-1-01 [unveröffentlicht]. 2021.
10. **Incyte Biosciences.** 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); statistical analysis plan, amendment 1 [unveröffentlicht]. 2019.
11. **Incyte Biosciences.** 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); Zusätzliche Analysen zum Datenschnitt vom 07.04.2020 [unveröffentlicht].

12. **Incyte Biosciences Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1–4: Pemigatinib (Pemazyre) [unveröffentlicht]. 16.03.2018.
13. **Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F, et al.** Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: a unique clinical phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018(2):1–12.
14. **Kaupp-Roberts SD, Yadegarfar G, Friend E, O'Donnell CM, Valle JW, Byrne C, 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.