

Futibatinib (Cholangiokarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-66

Version: 1.0

Stand: 26.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1843

DOI: 10.60584/A24-66

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Futibatinib (Cholangiokarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.05.2024

Interne Projektnummer

A24-66

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-66>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Futibatinib (Cholangiokarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-66>.

Schlagwörter

Futibatinib, Cholangiokarzinom, Nutzenbewertung

Keywords

Futibatinib, Cholangiocarcinoma, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Nadia Abu Rajab
- Dorothee Ehlert
- Ulrich Grouven
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Futibatinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Futibatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.05.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.20
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.21

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Futibatinib	I.5
Tabelle 3: Futibatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Futibatinib	I.8
Tabelle 5: Futibatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted-indirect-Comparison
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Futibatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.05.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib als Monotherapie im Vergleich mit Pemigatinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Futibatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Pemigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach RCTs zur Intervention und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche sowie eine Informationsbeschaffung nach nicht

randomisierten vergleichenden Studien durch, über die er jedoch ebenfalls jeweils keine Studien identifiziert. Daher legt der pU darüber hinaus eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber identifiziert er für die Intervention die 1-armige Studie TAS-120-101 im Folgenden als FOENIX-CCA2 bezeichnet. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert er die 1-armige Studie FIGHT-202.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Für seine Bewertung zieht der pU die Ergebnisse der 1-armigen Studie FOENIX-CCA2 heran sowie für das Gesamtüberleben einen Vergleich einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202. Dabei legt er sowohl einen naiven Vergleich als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib vor. Insgesamt schätzt der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz den Zusatznutzen von Futibatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt ein.

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Futibatinib aus der Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen zum Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie FOENIX-CCA2 mit den Ergebnissen aus der Studie FIGHT-202 sind für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchzuführen, nicht sachgerecht.

Ungeachtet des Vorgehens des pU liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben weder im naiven Vergleich der beiden Studienarme noch in den MAIC-Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Futibatinib.

Tabelle 3: Futibatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib als Monotherapie im Vergleich mit Pemigatinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Futibatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Pemigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Futibatinib (Stand zum 15.03.2024)
- bibliografische Recherchen zu Futibatinib (letzte Suche am 15.03.2024)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Futibatinib (letzte Suche am 15.03.2024)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Futibatinib (letzte Suche am 15.03.2024)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.03.2024)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.03.2024)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.03.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Futibatinib (letzte Suche am 18.06.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach RCTs zur Intervention und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche sowie eine Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durch, über die er jedoch ebenfalls jeweils keine Studien identifiziert. Daher legt der pU darüber hinaus eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber identifiziert er für die Intervention die 1-armige Studie TAS-120-101 [2], im Folgenden als FOENIX-CCA2 bezeichnet, die maßgeblich für die Zulassung von Futibatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet war. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert er die 1-armige Studie FIGHT-202 [3].

Für seine Bewertung zieht der pU die Ergebnisse der 1-armigen Studie FOENIX-CCA2 heran sowie für das Gesamtüberleben einen Vergleich einzelner Arme auf Basis der Studien

FOENIX-CCA2 und FIGHT-202. In der Gesamtschau der von ihm vorgelegten Daten, kommt der pU in seiner Bewertung zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Futibatinib gegenüber Pemigatinib für die vorliegende Fragestellung nicht belegt ist.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet. Jedoch geht bereits aus den in Modul 5 des Dossiers vom pU vorgelegten Informationen hervor, dass mit der Studie NCT04256980 [4] eine weitere relevante Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemigatinib vorliegt. In Modul 5 des Dossiers beschreibt der pU diese Studie in einem Bericht, der eine systematische Literaturrecherche und einen indirekten Vergleich beinhaltet, um den Einsatz von Futibatinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom und FGFR-Aberrationen zu stützen [5]. In diesen Bericht wurde die Studie NCT04256980 auf Basis eines Konferenzabstracts [6] eingeschlossen. Zwischenzeitlich liegt eine Publikation zu dieser Studie vor, Shi 2023 [7], die der pU über seine bibliografische Recherche zwar identifiziert, jedoch auf Ebene des Titel-Abstract-Screenings ausschließt. Der Ausschluss auf Titel-Abstract-Ebene ist jedoch bereits auf Basis der im Abstract der Publikation Shi 2023 vorliegenden Informationen nicht sachgerecht. Auch im Rahmen der Suche in Studienregistern hat der pU die Studie zwar identifiziert, schließt sie jedoch mit der Begründung aus, dass Vollpublikationen, Studienberichte, ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister bzw. Ergebnisse zur Studie nicht vorlägen.

Vor dem Hintergrund der in der Publikation Shi 2023 [7] vorliegenden Angaben wird die Studie für die vorliegende Fragestellung entgegen der Einschätzung des pU jedoch als relevant betrachtet. Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit unvollständig.

Ungeachtet dessen, dass der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unvollständig ist, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Futibatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie FOENIX-CCA2

Bei der Studie FOENIX-CCA2 handelt es sich eine 1-armige, offene, multizentrische Studie der Phasen 1 und 2 zur Behandlung mit Futibatinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die in verschiedenen Teilen durchgeführt wurde (nachfolgend als Phase-1- und Phase-2-Teil bezeichnet). Der Phase-1-Teil der Studie gliederte sich in eine Dosisescalationsphase [8], in der die Futibatinib-Dosierung für den Phase-2-Teil

ermittelt wurde, und eine Expansionsphase [9], in der Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen, fortgeschrittenen, soliden Tumoren und Fibroblasten-Wachstumsfaktor(FGF)- / FGFR-Aberrationen untersucht wurden, darunter auch Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement. In dem Phase-2-Teil der Studie [10] wurden ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem, irresektablem intrahepatischem Cholangiokarzinom und FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten für den Phase-2-Teil zudem mindestens 1 vorherige systemische Therapie mit Gemcitabin und platinhaltiger Chemotherapie erhalten haben. Darüber hinaus musste unter der letzten Vortherapie eine Krankheitsprogression dokumentiert worden sein.

Im Phase-2-Teil der Studie wurden 103 Patientinnen und Patienten entsprechend der Vorgabe der Fachinformation [11] kontinuierlich mit einer Startdosis von 20 mg Futibatinib täglich behandelt. Bei Auftreten von Toxizitäten waren Dosisreduktionen vorgesehen. In der Expansionsphase des Phase-1-Teils wurden insgesamt 197 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen, fortgeschrittenen soliden Tumoren und FGF- / FGFR-Aberrationen mit 16 mg oder 20 mg Futibatinib täglich behandelt, darunter 19 Patientinnen und Patienten, die bezüglich der Tumorlokalisation, des Genotyps, der Vorbehandlung und der Futibatinib-Dosierung der vorliegenden Fragestellung entsprechen.

Primärer Endpunkt der Expansionsphase des Phase-1-Teils und des Phase-2-Teils der Studie FOENIX-CCA2 war die objektive Ansprechrates nach Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Version 1.1. Weitere Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie Nebenwirkungen.

Für seine Nutzenbewertung zieht der pU Ergebnisse aus dem Phase-2-Teil der Studie heran. Darüber hinaus führt er für einzelne Endpunkte supportiv Ergebnisse einer Teilpopulation von 19 Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung aus der Expansionsphase des Phase-1-Teils der Studie auf.

Studie FIGHT-202

Bei der Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine 1-armige, offene, multizentrische Phase-2-Studie zur Untersuchung der Behandlung von Pemigatinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem oder irresektablem Cholangiokarzinom. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend des Ergebnisses eines genetischen Tests zum FGF- / FGFR-Status in die Studie aufgenommen und den Kohorten A, B und C zugeteilt. In Kohorte A wurden Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement eingeschlossen, während in Kohorte B Patientinnen und Patienten mit anderen FGF- / FGFR-Alterationen und in Kohorte C Patientinnen und Patienten ohne FGF- / FGFR-Alterationen

eingeschlossen wurden [12]. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine dokumentierte Krankheitsprogression nach mindestens 1 Linie vorheriger systemischer Therapie.

In Kohorte A der Studie wurden 108 Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement entsprechend der Vorgabe der Fachinformation [13] mit einer Startdosis von 13,5 mg Pemigatinib täglich in 21-tägigen Zyklen mit 2 Wochen Behandlung und 1 Woche Therapiepause behandelt. Bei Auftreten von Toxizitäten waren Dosisreduktionen vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates nach RECIST Version 1.1. Weitere Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie Nebenwirkungen.

Für seine Bewertung zieht der pU Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement aus Kohorte A der Studie heran.

Vom pU vorgelegte Auswertungen

Der pU zieht für seine Bewertung Ergebnisse zur Behandlung mit Futibatinib aus dem Phase-2-Teil der 1-armigen Studie FOENIX-CCA2 heran. Darüber hinaus führt er für einzelne Endpunkte supportiv Ergebnisse einer Teilpopulation aus der Expansionsphase des Phase-1-Teils der Studie auf.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU darüber hinaus einen Vergleich einzelner Arme auf Basis der Ergebnisse der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vor. Dabei legt er sowohl einen naiven Vergleich als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkompator für den indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib vor. Die MAIC-Analysen basieren für Futibatinib dabei auf Ergebnissen aus individuellen Patientendaten, während für die Studie zu Pemigatinib nach der Methode von Guyot 2012 [14] Daten aus der Kaplan-Meier-Kurve generiert wurden.

Insgesamt schätzt der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz (Vergleich einzelner Arme auf Basis der Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 für den Endpunkt Gesamtüberleben, sowie Ergebnisse für andere Endpunktkategorien aus der Studie FOENIX-CCA2) den Zusatznutzen von Futibatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt ein.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Futibatinib aus der Studie FOENIX-CCA2 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen zum Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie FOENIX-CCA2 mit den Ergebnissen aus der Studie FIGHT-202 sind für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [15]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [16]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchzuführen, nicht sachgerecht.

Ungeachtet des Vorgehens des pU liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben weder im naiven Vergleich der beiden Studienarme noch in den MAIC-Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung aus den zuvor beschriebenen Gründen nicht geeignet sind, liegt zusätzlich eine Unsicherheit vor, ob die Ergebnisse aus den Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar sind. Gemäß aktueller Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellären Karzinoms und biliärer Karzinome [17] soll allen Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation als palliative Systemtherapie in der Erstlinie eine Kombinationstherapie aus Cisplatin, Gemcitabin und Durvalumab angeboten werden. Für beide Studien geht aus den vorliegenden Angaben zur Vorbehandlung nicht hervor, dass bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Durvalumab als Vortherapie verabreicht wurde. Die Vortherapie umfasste im Wesentlichen die Wirkstoffe, die vor der Zulassung der Kombinationstherapie aus Cisplatin, Gemcitabin und Durvalumab den Therapiestandard in der Erstlinientherapie darstellten, nämlich die Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin ohne Durvalumab. Damit unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten, die in die Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 eingeschlossen wurden, von dem Patientenkollektiv, das im aktuellen deutschen Versorgungskontext für eine Behandlung mit

Futibatinib oder Pemigatinib infrage kommt, welches überwiegend bereits mit Durvalumab vorbehandelt sein sollte.

Die Änderung des Therapiestandards durch die Zulassung von Durvalumab als Ergänzung zur bisherigen Kombinationschemotherapie hat sich auch auf das Zulassungsverfahren von Futibatinib (bedingte Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet) ausgewirkt. So wurde die ursprünglich vom pU als Auflage für die bedingte Zulassung geplante RCT zum Vergleich von Futibatinib gegenüber einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinie des fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms, TAS-120-301, FOENIX-CCA3 [18], vom pU vorzeitig beendet. Stattdessen wurde der pU mit der Vorlage von Ergebnissen aus der RCT TAS-120-205, FOENIX-CCA4 [19], zum Vergleich von 2 Futibatinib-Dosierungen ohne Kontrollgruppe beauftragt [20]. Den Wechsel auf eine Studie ohne Kontrollgruppe hat der pU mit Rekrutierungsproblemen begründet u. a. aufgrund der Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie für die Erstlinientherapie als neue, alternative, nicht experimentelle Therapieoption. Darüber hinaus hätten 2 kompetitive Phase-3-Studien [21,22] zu anderen FGFR-Inhibitoren im selben geplanten Anwendungsgebiet, die jeweils den Vergleich des neuen Wirkstoffs gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin untersuchen, den Pool der potenziellen Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen limitiert [23].

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Futibatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Futibatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der in der Gesamtschau ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Taiho Oncology. A Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. 2024 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02052778>.
3. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(5): 671-684. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1).
4. Innovent Biologics. Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256980>.
5. Curo, a Division of Envision Pharma Group. Clinical and Economic Evaluation Evidence in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma (CCA): Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison; HTA-Compliant SLR of Clinical and Economic Evaluation Evidence to Support Futibatinib for the Treatment of Patients with Advanced CCA and FGFR Aberrations [unveröffentlicht]. 2022.
6. Shi GM, Huang XY, Wen TF et al. 50P; Efficacy and safety of pemigatinib in Chinese patients with unresectable, advanced/ recurrent or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement that failed to prior systemic therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(Suppl 5): S377. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.329>.
7. Shi GM, Huang XY, Wen TF et al. Pemigatinib in previously treated Chinese patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma carrying FGFR2 fusions or rearrangements: A phase II study. *Cancer Med* 2023; 12(4): 4137-4146. <https://doi.org/10.1002/cam4.5273>.
8. Bahleda R, Meric-Bernstam F, Goyal L et al. Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1-4 inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1405-1412. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.018>.
9. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C et al. Futibatinib, an Irreversible FGFR1-4 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: A Phase I Dose-Expansion Study. *Cancer Discov* 2022; 12(2): 402-415. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0697>.

10. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388(3): 228-239.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206834>.
11. Taiho Pharma Netherlands. Lytgobi 4 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A et al. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. *ESMO Open* 2024; 9(6): 103488.
<https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103488>.
13. Incyte Biosciences Distribution. Pemazyre 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten [online]. 2024 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-9>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
17. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langversion 4.0; AWMF-Registernummer: 032/053OL. 2023. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf.
18. Taiho Oncology. Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093362>.
19. Taiho Oncology. Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement (FOENIX-CCA4) [online]. 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05727176>.
20. European Medicines Agency. EPAR Futibatinib [online]. 2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

21. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol* 2020; 16(30): 2385-2399. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0429>.

22. Makawita S, Abou-Alfa GK, Roychowdhury S et al. Infigratinib in patients with advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions/translocations: the PROOF 301 trial. *Future Oncol* 2020; 16(30): 2375-2384. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0299>.

23. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint Assessment Report of the responses to the list of questions - Clinical [unveröffentlicht]. 2023.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Futibatinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
futibatinib OR TAS-120 [other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
futibatinib OR TAS-120 OR (TAS 120) OR TAS120

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen stammen aus der Fachinformation zu Futibatinib. Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.6 zusammengefasst berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Das Vorhandensein von FGFR2-Genfusionen oder -Rearrangements muss vor Beginn der Lytgobi-Therapie durch einen geeigneten diagnostischen Test bestätigt werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg Futibatinib, einmal täglich, oral eingenommen.

Wenn eine Dosis von Futibatinib um mehr als 12 Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis eingenommen werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Bei allen Patienten ist eine phosphatarme Diät empfohlen. Eine phosphatsenkende Therapie sollte begonnen werden, wenn der Serumphosphatspiegel $\geq 5,5$ mg/dl ist. Wenn der Serumphosphatspiegel > 7 mg/dl beträgt, sollte die Futibatinib-Dosis je nach Dauer und Schweregrad der Hyperphosphatämie entsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 2).

Wird die Lytgobi-Behandlung beendet oder fällt der Serumphosphatspiegel unter den Normalbereich, sollten die phosphatsenkende Therapie und Diät beendet werden.

Management von Toxizitäten

Für das Management von Toxizitäten sollten Dosisänderungen oder eine Unterbrechung der Dosierung in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Lytgobi ist für die orale Einnahme bestimmt.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine pharmakodynamische Wirkung, die bei der Verabreichung von Futibatinib zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Seröse Netzhautablösung

Futibatinib kann eine seröse Netzhautablösung verursachen, die mit Symptomen wie verschwommenem Sehen, Glaskörperflocken oder Photopsie einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Eine augenärztliche Untersuchung sollte vor Beginn der Therapie, 6 Wochen danach und bei visuellen Symptomen jederzeit dringend durchgeführt werden. Bei Reaktionen einer serösen Netzhautablösung sollten die Richtlinien zur Dosisänderung beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Trockenes Auge

Futibatinib kann ein trockenes Auge verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten je nach Bedarf okuläre Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung eines trockenen Auges anwenden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.20
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.21
II 2.1 Behandlungsdauer	II.21
II 2.2 Verbrauch.....	II.21
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.21
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.22
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.22
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Literatur.....	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.20
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.23

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher-Bewertungsmaßstab
FGFR2	fibro-blast growth factor receptor 2 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Cholangiokarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Futibatinib [1]. Demnach wird Futibatinib als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibro-blast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

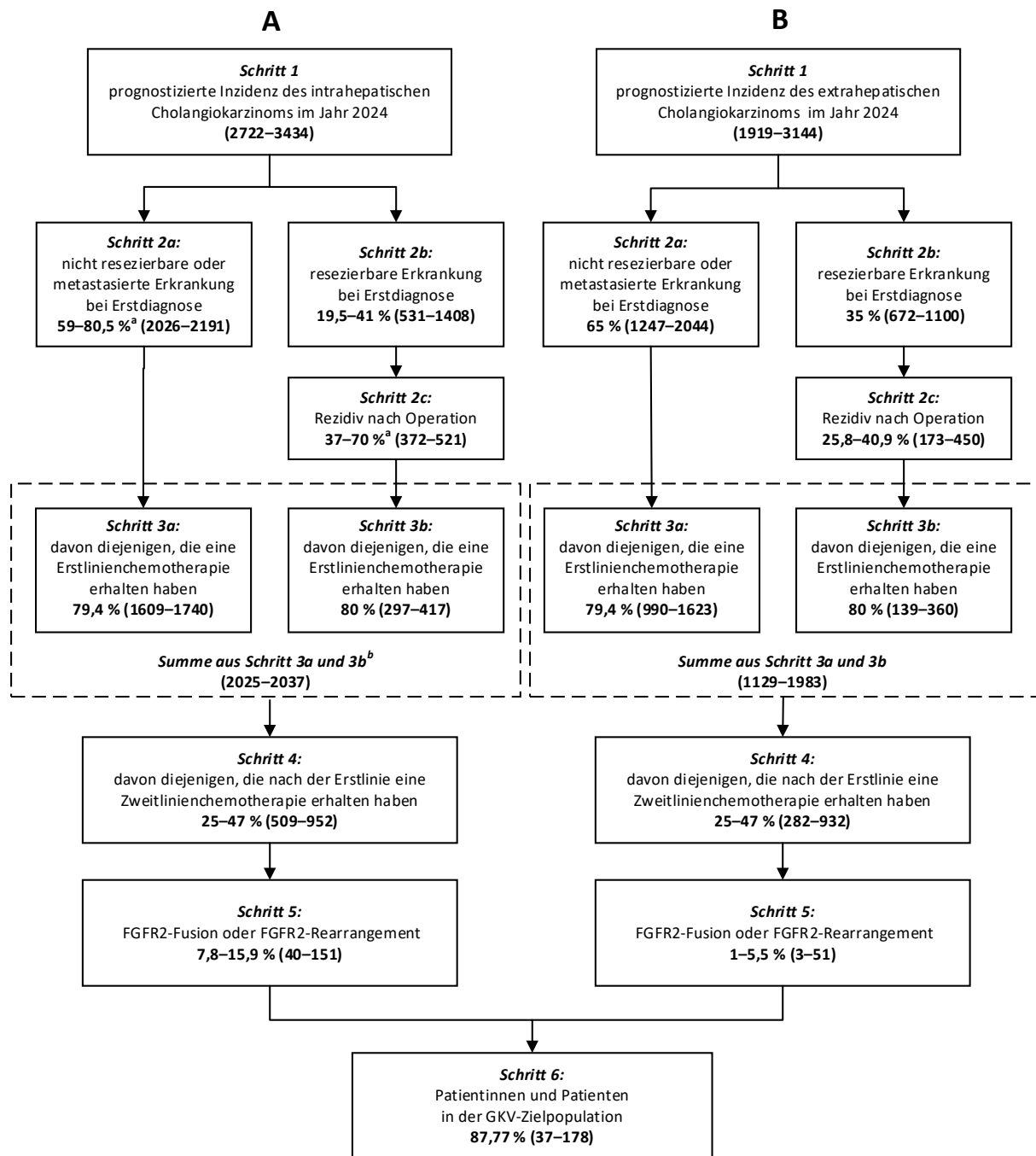
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf für effektive, sichere und gut verträgliche Therapien, welche zur Überwindung von Therapieresistenzen genutzt werden können und / oder mit einem niedrigen Risiko für Resistenzmutationen assoziiert sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Die untere Grenze der Anteilsspanne wird auf die obere Grenze der absoluten Zahl des vorherigen Schritts übertragen und umgekehrt.

b. Die untere Grenze zur Patientenzahl 3a wird mit der oberen Grenze zur Patientenzahl 3b addiert und umgekehrt.

FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10:

Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10.

Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms im Jahr 2024

Der pU differenziert in seiner Berechnung zwischen intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Stränge A und B in Abbildung 1).

Der pU gibt zunächst an, dass er für die Ermittlung der Inzidenz auf von ihm angefragte Fallzahlen zum Cholangiokarzinom – getrennt nach Diagnosecode, Alter und Geschlecht – des Robert Koch-Instituts (RKI) aus den Diagnosejahren 2014 bis 2019 zurückgreift [2,3]. Um Angaben zu aktuelleren Fallzahlen zur Inzidenz des Cholangiokarzinoms liefern zu können, rechnet der pU anschließend die Inzidenzen auf das Jahr 2024 hoch.

A1: Für das intrahepatische Cholangiokarzinom greift der pU auf angefragte Fallzahlen zur Inzidenz des Diagnosecodes C22.1 (intrahepatisches Gallengangskarzinom) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) als untere Grenze einer Spanne zurück. Für die obere Grenze stützt er sich, neben den Fallzahlen zum Diagnosecode C22.1 zusätzlich auf die Fallzahlen der Diagnosecodes C22.7 (sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber) und C22.9 (bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet) [4]. Diese entsprechenden Fallzahlen weist er jeweils für die Jahre von 2014 bis 2019 aus.

Anschließend berechnet der pU auf Basis seiner ausgewiesenen Fallzahlen über den zuvor genannten Zeitraum jeweils für die untere (C22.1) und obere Grenze (Summe aus C22.1, C22.7 C22.9) eine lineare Regression [4]. Auf dieser Grundlage prognostiziert der pU für das Jahr 2024 eine Anzahl von 2722 bis 3434 Neuerkrankungen.

B1: Für das extrahepatische Cholangiokarzinom greift der pU für die untere Grenze einer Spanne auf die angefragten Fallzahlen zur Inzidenz des Diagnosecodes C24.0 (bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang) zurück. Für die obere Grenze stützt er sich auf die angefragten Fallzahlen zur Inzidenz des übergeordneten Diagnosecodes C24.- (bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege), in welchen neben dem Diagnosecode C24.0 zusätzlich die Codierungen C24.1 (Ampulla hepatopancreatica), C24.8 (Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) und C24.9 (Gallenwege, nicht näher bezeichnet) fallen. Die so ermittelten Fallzahlen weist er jeweils für die Jahre von 2014 bis 2019 aus.

Analog zu seinem Vorgehen beim intrahepatischen Cholangiokarzinom bestimmt der pU die Inzidenz für das Jahr 2024 auch beim extrahepatischen Cholangiokarzinom für die obere (C24.-) und untere Grenze (C24.0) jeweils mittels einer linearen Regression auf Basis der Fallzahlen der Jahre 2014 bis 2019 [4]. Hierdurch prognostiziert er eine Anzahl von 1919 bis 3144 Neuerkrankungen für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung

Der pU operationalisiert lokal fortgeschrittene oder metastasierte Cholangiokarzinome über die Operabilität des Karzinoms. Er berücksichtigt in Schritt 2 in beiden Strängen seiner Berechnung

- einerseits Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung (Stadium III oder IV) aufweisen (Schritt 2a) und
- andererseits Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose eine resezierbare Erkrankung aufweisen (Schritt 2b) und nach einer Operation ein Rezidiv erleiden (Schritt 2c).

A 2a: Der pU gibt an, dass der Anteil mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose für das intrahepatische Cholangiokarzinom bei 59 % bis 80,5 % liegt. Die untere Grenze basiert auf Angaben einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2023 [5]. Der pU entnimmt hierzu einer Auswertung zur ICD-10-Codierung C22.- (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge) für die Jahre 2019 bis 2020 einen Anteil von 56 % für Männer und 62 % für Frauen, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV befinden und bildet hieraus einen ungewichteten Mittelwert von 59 % [5]. Die obere Grenze geht auf eine retrospektive Studie von Elgenidy et al. zurück, in welcher 8962 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (Codierung C22.1) im Zeitraum zwischen 2000 und 2018 in den USA diagnostiziert wurden [6]. Der Publikation ist zu entnehmen, dass sich hiervon 1756 Patientinnen und Patienten einer Operation unterzogen haben, was nach Angaben des pU 19,5 % ausmacht. Der pU bildet hieraus im Umkehrschluss einen Anteil von 80,5 % und geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten inoperabel sind. Anschließend wendet er die obere Grenze des Anteilswerts (80,5 %) auf die untere Grenze aus Schritt A 1 (2722) an und verfährt gegenteilig mit der unteren Grenze. Er berechnet eine Spanne von 2026 bis 2191 Patientinnen und Patienten, die jeweils bei Erstdiagnose von einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung betroffen sind.

A 2b und A 2c: Auf Grundlage der Anteilswerte aus Schritt 2a ermittelt der pU im Umkehrschluss (100 % bis 80,5 % bzw. 100 bis 59 %) eine Spanne von 19,5 % bis 41 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (Schritt 2b). Von diesen wiederum weisen laut pU 37 % bis 70 % nach der Operation ein Rezidiv auf (Schritt 2c). Der pU gibt an, dass er die 37 % einer Publikation von DeOlivera et al. entnimmt, in welcher die Daten zu 564 Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinomen ausgewertet wurden, die zwischen 1973 und 2004 am US-amerikanischen Johns Hopkins Krankenhaus operiert wurden [7]. Die 70 % stammen nach Angaben des pU aus einer monozentrischen Studie von Nuzzo et al. aus Italien, in der Angaben zu 55 Patientinnen und

Patienten mit intrahepatischen Cholangiokarzinom ausgewertet wurden, bei denen zwischen 1997 und 2008 eine Leberresektion durchgeführt wurde [8]. Der pU überträgt die 37 % auf die obere Grenze aus Schritt 2b und die 70 % auf die untere Grenze aus Schritt 2b. Hieraus berechnet er eine Anzahl von 372 bis 521 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Operation.

B 2a: Für das extrahepatische Cholangiokarzinom zieht der pU ein Review von Lamarca et al. (2014) heran, in dem erwähnt ist, dass mehr als 65 % der Patientinnen und Patienten mit einem nicht resektablen Gallenblasen- oder Gallenwegskarzinom neu diagnostiziert werden [9]. Er überträgt diesen Anteil auf die Anzahlen aus Schritt B 1 und ermittelt eine Anzahl von 1247 bis 2044 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom, deren Tumor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist.

B 2b und B 2c: Im Umkehrschluss (100 % bis 65 %) auf Grundlage des Anteilswertes aus Schritt 2a ermittelt der pU einen Anteil in Höhe von 35 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (Schritt 2b). Zudem nimmt der pU an, dass ein Anteil von 25,8 % bis 40,9 % der Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung bei Erstdiagnose nach einer Operation ein Rezidiv erleiden (Schritt 2c). Der pU gibt an, die Untergrenze einer Studie von Kim et al. [10] entnommen zu haben, in welcher die Trends zur Mortalität bei biliären Karzinomen in den Vereinigten Staaten von Amerika über den Zeitraum von 2009 bis 2018 untersucht wurden. Die Obergrenze der Anteilsspanne geht auf eine retrospektive Studie von Choi et al. zurück, die auf Daten von 2 koreanischen Zentren basiert [11]. Darin wurden 93 Patientinnen und Patienten mit Karzinom des perihilären oder distalen Gallengangs oder der Ampulla Vateri, die zwischen 2001 und 2016 eine kurativ intendierte Resektion ihres Tumors erhielten, untersucht und bei 38 (40,9 %) ein lokoregionales Rezidiv mit oder ohne begleitende Fernmetastasierung festgestellt. Auf Grundlage der zuvor genannten Anteilsspanne berechnet der pU eine Spanne von 173 bis 450 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom und mit Rezidiv nach einer Operation.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben

Der pU gibt an, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine Erstlinienchemotherapie infrage kommt, diese auch tatsächlich erhalten. Hierzu führt er aus, dass aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes für einen Teil der Patientinnen und Patienten nur Best supportive Care (BSC) infrage kommt. Daher ermittelt er jeweils einen Anteilswert für Patientinnen und Patienten, die im Rahmen ihrer Erstlinientherapie BSC erhalten haben, um im Umkehrschluss diejenigen zu identifizieren, die tatsächlich eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben. Dabei differenziert er nach erhaltener Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter

Erkrankung nach Erstdiagnose (3a) bzw. nach rezidivierender Erkrankung nach erfolgter Operation (3b).

A 3a und B 3a: Für die Patientinnen und Patienten, deren Tumor nicht resezierbar ist oder eine metastasierte Erkrankung bei Erstdiagnose vorliegt, nimmt der pU einen Anteil von 79,4 % an, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben. Diesen Anteil entnimmt er einer Publikation von Izquierdo-Sanchez et al., in welcher Daten des European-Network-for-the-Study-of-Cholangiocarcinoma(ENSCCA)-Registers untersucht wurden [12]. Diese Daten bezogen sich auf Patientinnen und Patienten aus 26 europäischen Zentren aus 11 Ländern (n = 2234), die im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2019 mit einem Cholangiokarzinom diagnostiziert wurden. Bei insgesamt 1643 dieser Patientinnen und Patienten lagen Angaben zur Behandlungsstrategie (Operation, palliative Behandlung oder BSC) nach Erstdiagnose vor, wovon 20,6 % (n = 339) eine Behandlung mit BSC erhalten haben. Der pU überträgt im Umkehrschluss 79,4 % auf die entsprechenden Anzahlen in Schritt A 2a bzw. B 2a und berechnet so Anzahlen von 1609 bis 1740 Patientinnen und Patienten (Strang A) bzw. 990 bis 1623 Patientinnen und Patienten (Strang B), die bei einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung bei Erstdiagnose jeweils eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

A 3b und B 3b: Für Patientinnen und Patienten, die nach einer Operation ein Rezidiv erleiden und im Anschluss eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben, legt der pU eine retrospektive Studie von Hahn et al. zugrunde [13]. In die Studie wurden unter anderem 186 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und mit Fernmetastasen im Zeitraum von 1997 bis 2018 eingeschlossen, die an einem deutschen Universitätszentrum behandelt wurden [13]. Von den 186 Patientinnen und Patienten, lag bei 75 ein initial operabler Tumor vor, wovon wiederum bei 17 Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von Metastasen BSC verabreicht wurde. Der pU legt hierfür einen Anteil von 20 % für diejenigen Patientinnen und Patienten zugrunde, die nach einer ursprünglichen Operation BSC erhalten haben. Anschließend schlussfolgert der pU im Umkehrschluss einen Anteil von 80 % und berechnet anschließend eine Anzahl von 297 bis 417 (Strang A) bzw. 139 bis 360 (Strang B) Patientinnen und Patienten, die nach einer Operation ein Rezidiv hatten und anschließend eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Abschließend summiert der pU bei dem intrahepatischen Cholangiokarzinom (Strang A) die Untergrenze zu Schritt 3a mit der Obergrenze zu Schritt 3b und umgekehrt. Für das extrahepatische Cholangiokarzinom (Strang B) addiert er die jeweiligen unteren und oberen Anzahlen aus den Schritten 3a und 3b. Daraus ergeben sich als Zwischenergebnis Anzahlen von

- **Strang A:** 2025 bis 2037 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben und

- **Strang B:** 1129 bis 1983 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem extrahepatischem Cholangiokarzinom, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinienchemotherapie erhalten haben

Der pU trifft die Annahme, dass sowohl mit Bezug auf intrahepatische als auch extrahepatische Cholangiokarzinome (Stränge A und B) 25 % bis 47 % der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinienchemotherapie erhalten.

Die Untergrenze dieser Spanne entnimmt der pU einer retrospektiven Studie von Walter et al. [14], in der zwischen 1991 und 2011 in einem kanadischen Zentrum behandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom betrachtet wurden. Von 378 Patientinnen und Patienten, die im genannten Zeitraum eine Erstlinienchemotherapie hatten, erhielten 96 Patientinnen und Patienten (25 %) eine Zweitlinienchemotherapie. Für die Obergrenze der Spanne zieht der pU eine retrospektive Studie von Takahara et al. [15] heran. Darin wurden Patientinnen und Patienten aus einer japanischen Uniklinik mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem biliärem Karzinom und einer Erstlinienchemotherapie zwischen Januar 2000 und Dezember 2016 betrachtet. Von 294 Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie eine Progression oder ein Therapieversagen erlitten, erhielten 139 (47 %) eine Zweitlinienchemotherapie.

Auf dieser Grundlage berechnet der pU als Population, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, Anzahlen von

- 509 bis 952 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und
- 282 bis 932 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement

A 5: Auf Basis von mehreren Publikationen geht der pU davon aus, dass 7,8 % bis 15,9 % der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom eine FGFR2-Alteration aufweisen. Die Angaben für die untere Grenze entnimmt er hierzu aus einer Studie von Javle et al., in welcher unter anderem 412 Proben mit intrahepatischen Cholangiokarzinom mithilfe eines genomischen Profilings untersucht worden sind [16]. Aus der Publikation ist zu entnehmen, dass bei 32 Proben (laut pU 7,8 %) eine FGFR2-Mutation vorhanden war. Zudem verweist der pU für die obere Grenze auf eine Publikation von Jain et al., in welcher insgesamt 377 Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom hinsichtlich ihrer genetischen Aberrationen untersucht wurden [17]. Hierbei wiesen 60 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom eine genetische FGFR2-Fusion auf, woraus der pU einen

Anteil von 15,9 % errechnet. Auf Grundlage dieser Anteilswerte und den Anzahlen des vorherigen Schrittes berechnet der pU 40 bis 151 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement.

B 5: Der pU erläutert, dass FGFR2-Fusionen oder FGFR2-Rearrangements beim extrahepatischem Cholangiokarzinom kaum detektierbar seien. Er verweist auf eine retrospektive Studie von Weinberg et al. (2019), in welcher bei 149 getesteten Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom 1 Person (<1 %) mit einem extrahepatischem Cholangiokarzinom identifiziert wurde, bei der eine FGFR2-Fusion vorlag [18]. Zudem greift er auf eine retrospektive Studie von Murugesan et al. zurück, in welcher ein genomisches Profiling von unter anderem 993 extrahepatischen Cholangiokarzinomen vorgenommen wurde [19]. Der pU gibt an, dass er aus der Studie einen Anteilswert von 5,5 % heranzieht. Auf Basis der genannten Anteilswerte (1 % bis 5,5 %) berechnet er 3 bis 51 Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom, bei denen eine FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement vorliegt.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Abschließend summiert der pU die Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinomen aus dem vorherigen Schritt und veranschlagt einen GKV-Anteil in Höhe von 87,77 % [20,21]. Auf diese Weise berechnet der pU eine Spanne von 37 bis 178 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nicht vollständig nachvollziehbar. Im Folgenden werden die maßgeblichen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert und anschließend eine Einordnung vor dem Hintergrund eines früheren Verfahrens im gleichen Anwendungsgebiet vorgenommen.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms im Jahr 2024 (A 1 und A 2)

Der pU schätzt als Ausgangsbasis die Inzidenz der intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinome.

Weder die Berechnung des pU zur Inzidenz des intrahepatischen und extrahepatischen Cholangiokarzinoms für die Jahre 2014 bis 2019, noch die darauf basierenden Regressionsgleichungen zur Ermittlung der Inzidenzen im Jahr 2024 sind rechnerisch nachvollziehbar (siehe hierzu insbesondere Berechnungen des pU [2-4]). Allerdings scheinen diese jeweiligen Spannen im Vergleich zu den beiden vorherigen Verfahren zu

Cholangiokarzinomen [22-25] für das intrahepatische Cholangiokarzinom in einer vergleichbaren Größenordnung zu liegen, während die vorliegende Angabe zu dem extrahepatischen Cholangiokarzinom niedriger liegt.

Für das extrahepatische Cholangiokarzinom ist noch auf folgendes hinzuweisen: die berechnete Inzidenz der Obergrenze auf Grundlage des Codes C24 beinhaltet Neuerkrankungen, die zum Teil nicht unter die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten extrahepatischen Cholangiokarzinome fallen. Diesbezüglich sind insbesondere die unter C24.1 „Ampulla hepatocreatica [Ampulla Vateri]“ erfassten Neubildungen zu nennen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung (2a) bzw. mit resezierbarer Erkrankung (2b) und Rezidiv nach Operation (2c)

Schritt 2a und 2b

Die Operationalisierung des Patientenanteils im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem operablen Tumor ist vor dem Hintergrund der Empfehlungen zur Primärtherapie biliärer Karzinome der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [26] sowie der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [27] grundsätzlich nachvollziehbar.

A 2a und A 2b

Die untere Grenze des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose bestimmt der pU den Anteil derjenigen in Stadium III und IV in Höhe von 59 % (bzw. im Umkehrschluss 41 %) aus dem RKI-Bericht [5] ist mit Unsicherheiten versehen. Zum einen basiert die Angabe auf dem übergeordneten Diagnosecode C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge), sodass die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt (der nur C22.1 berücksichtigt) unsicher ist. Zum anderen geht der pU implizit davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten in Stadium III in einem nicht resezierbaren Stadium befinden. Es bleibt unklar, ob nicht bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten ein operabler Tumor vorliegt und diese folglich dem Schritt A 2b zugeordnet werden müssten. Aus der Publikation von Elgenidy et al. [6], welche der pU für die Anteilswerte zur nicht Resezierbarkeit (80,5 %) bzw. Resezierbarkeit (19,5 %) heranzieht, geht nicht explizit hervor, ob es sich um Angaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose handelt [6]. Die Übertragbarkeit auf die Inzidenz in der Ausgangsbasis ist daher mit Unsicherheit versehen.

B 2a und B 2b

Der pU ermittelt für das extrahepatische Cholangiokarzinom den Anteilswert in der Patientengruppe mit einem inoperablen Tumor (65 %) auf Basis eines Reviews, dass einen

Anteilswert von > 65 % ohne Quellenbezug lediglich erwähnt. Dies birgt – auch für den Umkehrschluss in Schritt B 2b in Höhe von 35 % – Unsicherheit.

Schritt 2c

Der pU trifft bei den zugrunde gelegten Anteilswerten für ein Rezidiv nach einer Resektion des Tumors implizit die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten unmittelbar dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugerechnet werden können. Es ist fraglich, ob ein Rezidiv immer dem für das Anwendungsgebiet relevanten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums des Cholangiokarzinoms zugeordnet werden kann. Dies könnte zu einer potenziellen Überschätzung führen, da Rezidive auch lokal begrenzt sein können.

A 2c: Der Publikation von DeOliveira et al. [7] lässt sich der Anteilswert von 37 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen nach Operation ein Rezidiv aufgetreten ist, nicht explizit entnehmen. Der Publikation lässt sich lediglich eine Angabe zum 5-Jahres-Überleben von Patientinnen und Patienten nach einer R0-Resektion zu intrahepatischen Cholangiokarzinomen entnehmen (63 %), woraus der Wert von 37 % offenbar im Umkehrschluss abgeleitet wird. Analog hierzu lässt sich der Publikation von Nuzzo et al. [8] nur ein Anteil zum Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten 60 Monate nach R0- oder R1-Resektion von 30,2 % entnehmen (im Umkehrschluss ca. 70 %). Diese methodische Herangehensweise führt zu Unsicherheit, da unklar ist, ob die Patientinnen und Patienten tatsächlich an den Folgen einer rezidivierenden Erkrankung oder an anderweitigen Gründen verstorben sind. Zudem sind beiden Publikationen auch weitere Werte für Patientinnen und Patienten mit Rezidiv zu entnehmen, welche von den vom pU herangezogenen Werten abweichen.

Der pU wendet schließlich die untere Grenze der Anteilsspanne in Höhe von 37 % für ein Rezidiv nach der Operation auf die obere Grenze (1408) des vorherigen Schritt A 2b an sowie die obere Grenze der Spanne (70 %) auf die untere Grenze (531) des vorherigen Schrittes A 2b. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Bei korrekter Übertragung der unteren Grenze der Anteilsspanne auf die untere Grenze des vorherigen Schrittes (und andersherum) ergibt sich eine breitere Spanne der Patientenzahl.

B 2c: Der Anteilswert der unteren Grenze der vom pU veranschlagten Anteilsspanne ist der von ihm mitgelieferten Quelle von Kim et al. [10] aus dem Jahr 2021 nicht zu entnehmen. Allerdings lässt sich der Wert einer retrospektiven Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2017 [28] entnehmen, welche bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Cholangiokarzinomen [24,25] in der Herleitung zur GKV-Zielpopulation hinzugezogen wurde. Diese retrospektive Studie von Kim et al. bezog sich auf distale Cholangiokarzinomen, die auf Daten der Uniklinik Seoul basierten. Von 132 Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 1995 bis September 2009 eine kurative Resektion gefolgt von einer adjuvanten Chemoradiotherapie hatten, wiesen 34 (ca. 25,8 %) lokoregionale Rezidive auf [28].

Zu den Anteilswerten, die für ein Rezidiv nach der Operation (25,8 % bis 40,9 %) [11,28] bei extrahepatischen Cholangiokarzinomen herangezogen wurden, ist darauf hinzuweisen, dass vom pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv einbezogen wurden. Somit werden diejenigen mit einer nach der Operation aufgetretenen Fernmetastasierung vernachlässigt, die jedoch für die Zielpopulation ebenfalls relevant sind. Folglich kommt es hierbei zu einer potenziellen Unterschätzung.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben

A 3a und B 3a

Im Rahmen der Anteilswertgewinnung derjenigen Patientinnen und Patienten, deren Tumor nicht resezierbar ist oder eine metastasierte Erkrankung bei Erstdiagnose vorliegt und die im Rahmen ihrer Erstlinientherapie BSC erhalten haben, umfasst die Studie von Izquierdo-Sanchez et al. [12] in der Basis einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten, die nach ihrer Erstdiagnose eine Operation erhalten haben (50,3 %). Werden ausschließlich die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit aktiver palliativer Behandlung (n = 477) und die mit BSC (n = 339) für die Anteilswertgewinnung bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung berücksichtigt, so ergibt sich auf Grundlage der Studie [12] ein höherer Anteil mit BSC in der Erstlinie und damit ein niedrigerer Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

A 3b und B 3b

Der Patientenanteil derer, die nach einer Operation ein Rezidiv erleiden und im Anschluss eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben ist mit Unsicherheiten versehen. In der Studie von Hahn et al. [13] wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eingeschlossen, sodass beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv nach einer Operation unberücksichtigt bleiben, die jedoch für die Zielpopulation ebenfalls relevant sind. Analog zum vorherigen Abschnitt ist darauf hinzuweisen, dass in der Anteilswertgewinnung Patientinnen und Patienten enthalten sind, die nach initialer Operation und rezidivierender Erkrankung eine weitere Operation erhalten haben (n = 7). Unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten ergibt sich ein höherer Anteil derer, die nach rezidivierende Erkrankung BSC erhalten und im Umkehrschluss ein niedrigerer Anteilswert derjenigen, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Zusätzlich ist anzumerken, dass die Übertragbarkeit auf den Herleitungsstrang B 3b zu extrahepatischen Cholangiokarzinomen fraglich ist, da in der Studie von Hahn et al. [13] nur intrahepatische Cholangiokarzinome berücksichtigt wurden.

Abschließend ist unklar, weshalb der pU in Herleitungsschritt A 3a und A 3b zum intrahepatischen Cholangiokarzinom die entsprechenden unteren Grenzen bzw. oberen Grenzen nicht addiert hat, sondern die jeweilige untere Grenze mit der jeweiligen oberen

Grenze der Spanne addiert. Bei korrekter Übertragung ergibt sich eine breite Spanne im Vergleich zu den Angaben des pU.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinie eine Zweitlinientherapie erhalten haben (A 4 und B 4)

In seiner Herleitung berücksichtigt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten haben. Er setzt ihre Anzahl mit der Anzahl derer gleich, für die Futibatinib infrage kommt. Es sollte jedoch zusätzlich eine Obergrenze mit allen Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie und einem Fortschreiten der Erkrankung ermittelt werden, um mithilfe einer Spanne möglichst alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zu erfassen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet fallen, die im Betrachtungsjahr für höhere Therapielinien infrage kommen (3. und höhere Therapielinie). Dies bleibt vom pU bei der Herleitung unberücksichtigt und führt zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement

Hinsichtlich der vom pU angenommenen Anteilswerte für eine FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement besteht Unsicherheit. Es ist fraglich, inwiefern die vom pU herangezogenen Angaben [16-19], die sich auf Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen bzw. extrahepatischen Cholangiokarzinomen ohne Einschränkung auf bestimmte Erkrankungsstadien oder Therapiesituationen beziehen, auf die hier zu betrachtende spezifische Population übertragbar sind.

A 5

Mit Bezug auf die obere Grenze der Spanne (15,9 % mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement) werden bei der Anteilsermittlung des pU im Nenner sowohl Patientinnen und Patienten mit intra-, sowie extrahepatischen Cholangiokarzinomen als auch Gallenblasenkarzinomen eingeschlossen. Wird der Anteilswert jedoch nur mit Bezug auf alle Erkrankten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom berechnet (60 von 273 Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom und einer FGFR2-Fusion), so ergibt sich für die Obergrenze ein Anteilswert in Höhe von 22 %. Zudem liegen Hinweise vor, dass der Anteilswert auch höher liegen kann (siehe hierzu Nutzenbewertung zu Pemigatinib [24]). Die Angabe des pU ist für die Obergrenze damit unterschätzt.

B 5

Die vom pU zugrunde gelegte Spanne für Patientinnen und Patienten mit extrahepatischem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement ist unsicher,

da wie vom pU auch beschrieben, diese eher beim intrahepatischen Cholangiokarzinom detektiert werden. Darüber hinaus bleibt bei dem der in der Obergrenze vom pU zugrunde gelegte Anteilswert von 5,5 % aus der Studie von Murugesan et al. [19] die Zusammensetzung des Anteilswertes unklar. Daher ist eher der untere Wert der Spanne als plausibel anzusehen.

Gesamtfazit und Einordnung vor dem Hintergrund eines früheren Verfahrens

Mit Bezug auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement steht mit Pemigatinib [24,29,30] ein früheres Verfahren zur Verfügung. Die Angaben im vorliegenden Dossier (37 bis 178 Patientinnen und Patienten) weichen vor allem in der oberen Grenze deutlich von den Angaben des Beschlusses zu Pemigatinib (35 bis 300 [29,30]) ab. Die Herleitung in dem vorliegenden Dossier und in dem Verfahren zu Pemigatinib sind konzeptionell ähnlich. In Herleitungsstrang A liegen die Anteilswerte im Verfahren von Pemigatinib in den Schritten 2a, 2b und 2c innerhalb der Spanne der Anteilswerte des vorliegenden Verfahrens. In Schritt 3 wird im vorliegenden Verfahren ein niedrigerer Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer Erstlinienchemotherapie veranschlagt. Der Anteilswert für FGFR2-Mutationen liegt in vorliegenden Verfahren innerhalb der Spanne der Anteilswerte von Pemigatinib. Die maßgeblichen Abweichungen werden im Folgenden dargestellt:

- Schritt 2a (nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung bei Erstdiagnose)
 - Pemigatinib: 65 % vs. 59 % bis 80,5 % im vorliegenden Dossier
- Schritt 2b (resezierbare Erkrankung bei Erstdiagnose)
 - Pemigatinib: 35 % vs. 19,5 % bis 41,0 % im vorliegenden Dossier
- Schritt 2c (Rezidiv nach Operation)
 - Pemigatinib: 49 % bis 64 % vs. 37,5 % bis 70 % im vorliegenden Dossier
- Schritt 3a (resezierbare oder metastasierte Erkrankung mit erhaltener Erstlinienchemotherapie)
 - Pemigatinib: 100 %; vs. 79,4 % im vorliegenden Dossier
- Schritt 3b (Rezidiv nach Operation mit erhaltener Erstlinienchemotherapie)
 - Pemigatinib: 100 %; vs. 80 % im vorliegenden Dossier
- Schritt 5 (FGFR2-Fusion bzw. Rearrangements)
 - Pemigatinib: 7 % bis 22 % [29,30] vs. 7,8 % bis 15,9% im vorliegenden Dossier

Unter Berücksichtigung des früheren Verfahrens zu Pemigatinib ist die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation für die untere Grenze unsicher und für die obere Grenze unterschätzt.

Neben diversen unsicheren sowie unterschätzenden und überschätzenden Faktoren, stützt sich diese Bewertung vor allem auf die unklare Addition von Teilschritten (siehe Bewertung zu Schritt A 2c und A 3a bzw. A 3b) im Rahmen der Herleitung des pU. Zudem veranschlagt der pU in der Obergrenze für das Vorliegen einer FGFR2-Fusion bzw. FGFR2-Rearrangement bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen (siehe Schritt A 5) einen zu geringen Anteilswert, was letztlich zu einer Unterschätzung führt. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet fallen, die im Betrachtungsjahr für höhere Therapielinien infrage kommen. Trotz der im vorliegenden Verfahren vorgenommenen Operationalisierung für Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben (Schritt 3), erscheint die Anzahl der GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss zu Pemigatinib (35 bis 300) geeigneter zu sein [29]. Allerdings gilt auch hierbei zu beachten, dass die verschiedenen Herleitungsschritte Unsicherheiten sowie Über- und Unterschätzungen enthalten, deren Ausmaß nicht quantifiziert werden kann, sodass auch diese breitere Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation weiterhin mit Unsicherheit behaftet ist [30].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass er in den nächsten 5 Jahren für das intrahepatische Cholangiokarzinom von einem leichten Wachstum und für das extrahepatische Cholangiokarzinom von einer leichten Abnahme ausgeht. In Summe geht er von einem leichten Anstieg der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem und extrahepatischem Cholangiokarzinom aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Futibatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	37–178	<p>Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die untere Grenze unsicher. Die Obergrenze ist hingegen unterschätzt.</p> <p>Im Abgleich mit einem früheren Verfahren zu Pemigatinib, erscheinen die Angaben aus dem Beschluss zu Pemigatinib (35 bis 300 Patientinnen und Patienten [29]) eine geeignetere Anzahl darzustellen. Die dort beschriebenen Unsicherheiten sind allerdings zu berücksichtigen.</p>
<p>a. Angaben des pU FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Pemigatinib

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Futibatinib und Pemigatinib entsprechen den Fachinformationen [1,31]. Den Fachinformationen [1,31] zufolge sollte die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU rundet die Anzahl der Behandlungszyklen von Pemigatinib auf 2 Nachkommastellen (17,38 Zyklen). Wird die Anzahl der Behandlungszyklen auf 1 Nachkommastelle kaufmännisch gerundet, so ergibt sich mit 17,4 Zyklen eine etwas höhere Anzahl pro Jahr [1,31].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Futibatinib und Pemigatinib entsprechen pro Gabe den Fachinformationen [1,31]. Demnach wird 20 mg Futibatinib 1-mal täglich eingenommen [1]. Von Pemigatinib werden 13,5 mg 1-mal täglich pro Behandlungstag verabreicht [31].

Allerdings ist auf folgenden Aspekt hinzuweisen: der pU gibt für Pemigatinib in Modul 3 A korrekt einen Jahresverbrauch von 3285 mg an, legt jedoch für die Berechnung der Jahrestherapiekosten einen Verbrauch von 3280,5 mg zugrunde (siehe hierzu Excel des pU [32]).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Futibatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten von Pemigatinib gibt der pU weitgehend korrekt zum Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Futibatinib und Pemigatinib 1-malige Kosten für die Bestimmung des FGFR2-Status. Kosten für die Testung auf den FGFR2-Status werden bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht einbezogen, da diese Kosten für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation aber bisher unbekanntem Mutationsstatus anfallen.

Zudem veranschlagt der pU jeweils für Futibatinib und Pemigatinib quartalsweise Kosten für augenärztliche Grund- und Zusatzpauschalen über die Ziffern 06212 und 06220 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Grund- und Zusatzpauschalen werden bei der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der vorliegenden Bewertung grundsätzlich nicht berücksichtigt, da diese Kosten für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation anfallen und somit in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und ggf. anderen Therapien in dieser Indikation bestehen. Der pU setzt zusätzlich Kosten für die Überwachung des Phosphatspiegels für Futibatinib und Pemigatinib an (EBM-Ziffer 32197), welche für Futibatinib lediglich empfohlen und damit nicht anzusetzen sind [1,31]. Für Pemigatinib setzt der pU weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen über die EBM-Ziffern 06336 und 06337 an, die grundsätzlich nachvollziehbar sind. Insgesamt können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Futibatinib und Pemigatinib von den Angaben des pU abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Futibatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 146 226,93 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

Der pU ermittelt für Pemigatinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 122 231,74 €. Die Angaben bestehen ebenfalls aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Zu den Arzneimittelkosten von Pemigatinib ergibt sich die folgende Bewertung:

- Bei der Berechnung der Arzneimittelkosten legt der pU einen Jahresverbrauch von 3280,5 mg statt der in Modul 3 A ausgewiesenen 3285 mg zugrunde. Die Arzneimittelkosten liegen unter Berücksichtigung der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) dennoch in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Futibatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	146 031,06	195,87	0	146 226,93	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pemigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	122 231,74	774,39	0	123 006,13	Die Arzneimittelkosten liegen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die Kosten zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
a. Angaben des pU FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Versorgungssituation für Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangemen nicht zufriedenstellend sei, weswegen ein weiterhin ungedeckter therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet bestehe. Er äußert in diesem Zusammenhang, dass Futibatinib diesen ungedeckten Bedarf in Zukunft abdecken könne, quantifiziert dies jedoch nicht. Des Weiteren nimmt der pU an, dass die Behandlung mit Futibatinib grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgen wird und lediglich in Ausnahmefällen stationär durchgeführt wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Taiho Pharma Netherlands. Lytgobi 4 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2019; Version: Epi2021_1 [unveröffentlicht]. 2022.
3. Robert Koch Institut. Bescheid zur Nutzung des Datensatzes des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2019 [unveröffentlicht]. 2022.
4. Taiho Europa. Eigene Berechnungen mit dem Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2019 [unveröffentlicht]. 2024.
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Ausgabe [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=CF0E26F75479CD14E49B50E4753D5AEF.internet081?blob=publicationFile.
6. Elgenidy A, Afifi AM, Jalal PK. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31(12): 2169-2176. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0444>.
7. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245(5): 755-762. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3>.
8. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection. *Updates Surg* 2010; 62(1): 11-19. <https://doi.org/10.1007/s13304-010-0007-x>.
9. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-2338. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu162>.
10. Kim D, Konyn P, Cholankeril G et al. Trends in the Mortality of Biliary Tract Cancers Based on Their Anatomical Site in the United States From 2009 to 2018. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(5): 1053-1062. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001151>.

11. Choi HS, Kang KM, Jeong BK et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 85. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1024-z>.
12. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol* 2022; 76(5): 1109-1121. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010>.
13. Hahn F, Müller L, Mähringer-Kunz A et al. Distant Metastases in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Does Location Matter? A Retrospective Analysis of 370 Patients. *J Oncol* 2020; 2020: 7195373. <https://doi.org/10.1155/2020/7195373>.
14. Walter T, Horgan AM, McNamara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2): 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.003>.
15. Takahara N, Nakai Y, Isayama H et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs* 2018; 36(6): 1093-1102. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0670-1>.
16. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24): 3838-3847. <https://doi.org/10.1002/cncr.30254>.
17. Jain A, Borad MJ, Kelley RK et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018; (2): 1-12. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00080>.
18. Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 652-662. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.18>.
19. Murugesan K, Necchi A, Burn TC et al. Pan-tumor landscape of fibroblast growth factor receptor 1-4 genomic alterations. *ESMO open* 2022; 7(6): 100641. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100641>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

22. Incyte Biosciences Germany. Pemigatinib (Pemazyre); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/677/#dossier>.
23. Servier Deutschland. Ivosidenib (Tibsovo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/972/#dossier>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pemigatinib (Cholangiokarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-12_pemigatinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/G23-15>.
26. Sinn M, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinie: Biliäre Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome>.
27. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 032/053OL [online]. 2023. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf.
28. Kim BH, Kim K, Chie EK et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. Cancer Res Treat 2017; 49(2): 473-483. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.166>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7906/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_TrG.pdf.

31. Incyte Biosciences Distribution. Fachinformation Pemazyre 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten; Stand: Februar 2024 [online]. URL: <https://pemazyre.eu/de/fachinformation>.

32. Taiho Europa. Eigene Berechnungen zu Kosten in Kapitel 3.3, Modul 3 [unveröffentlicht]. 2024.