

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

05. August 2021

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Pemigatinib**

veröffentlicht am 15. Juli 2021

Vorgangsnummer 2021-04-15-D-670

IQWiG Bericht Nr. 1157

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pemigatinib (Pemazyre®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome
      4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pemigatinib (Pemazyre®) ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Pemigatinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit Nachweis einer Fusion oder eines Rearrangement des Gens für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FRGFR2), nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pemigatinib**

| Subgruppen | ZVT | pU           |                    | G-BA         |                    |
|------------|-----|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
|            |     | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| Keine      | -   | beträchtlich | Anhaltspunkt       | -            | -                  |

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

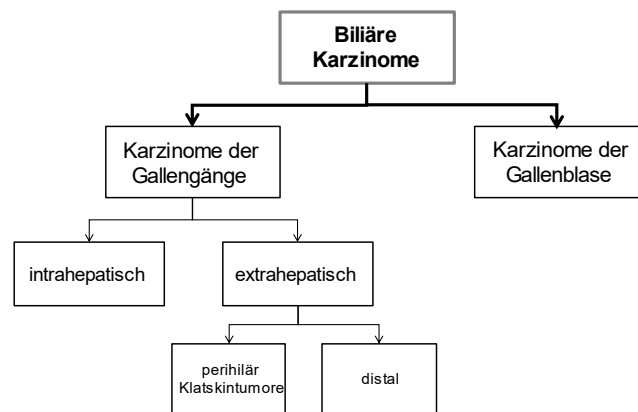
- Pemigatinib hat einen Orphan-Drug-Status. Therapeutische Optionen beim fortgeschrittenen biliärem Karzinom nach Vortherapie mit Cisplatin/Gemcitabin sind Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema, eine Fluoropyrimidin-Monotherapie oder Best Supportive Care.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist FIGHT-202, eine offene, einarmige Studie zur Wirksamkeit von Pemigatinib bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, biliärem Karzinom.
- Pemigatinib führte zu einer Ansprechrate von 35,5%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 17,5 Monaten. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der Ergebnisse der Kombinationschemotherapie mit FOLFOX in diesem Kollektiv von Patient\*innen.
- Pemigatinib hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil. Besondere Überwachung erfordern die Störungen des Phosphat-Stoffwechsels und das Risiko einer Netzhautablösung.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pemigatinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Pemigatinib ist die Therapie der Wahl bei Patient\*innen mit biliärem Karzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.

## 2. Einleitung

Diese Einleitung muss mit der Nomenklatur beginnen. In Deutschland haben wir uns auf den Begriff „Biliäre Karzinome“ verständigt [1, 2], siehe Abbildung 1.

**Abbildung 1: Nomenklatur biliärer Karzinome**



In der internationalen Nomenklatur werden die in Abb. 1 dargestellten Tumorentitäten als Cholangiokarzinom (CCA) zusammengefasst. Das haben EMA und BfArM in der Bezeichnung der Indikation für Pemigatinib übernommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden nur Daten zu intra- und extrahepatischen Gallengangskarzinomen präsentiert.

Biliäre Karzinome sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus. Männer sind bei den Karzinomen der Gallengänge etwas häufiger betroffen (1,5-2:1), Frauen erkranken deutlich häufiger an Gallenblasenkarzinomen (4:1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei In der internationalen Nomenklatur werden diese Tumorentitäten auch als Cholangiokarzinome (cholangiocarcinoma, CCA) zusammengefasst. Das haben EMA und BfArM in der Bezeichnung der Indikation für Pemigatinib übernommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden nur Daten zu intra- und extrahepatische Gallengangskarzinomen präsentiert.

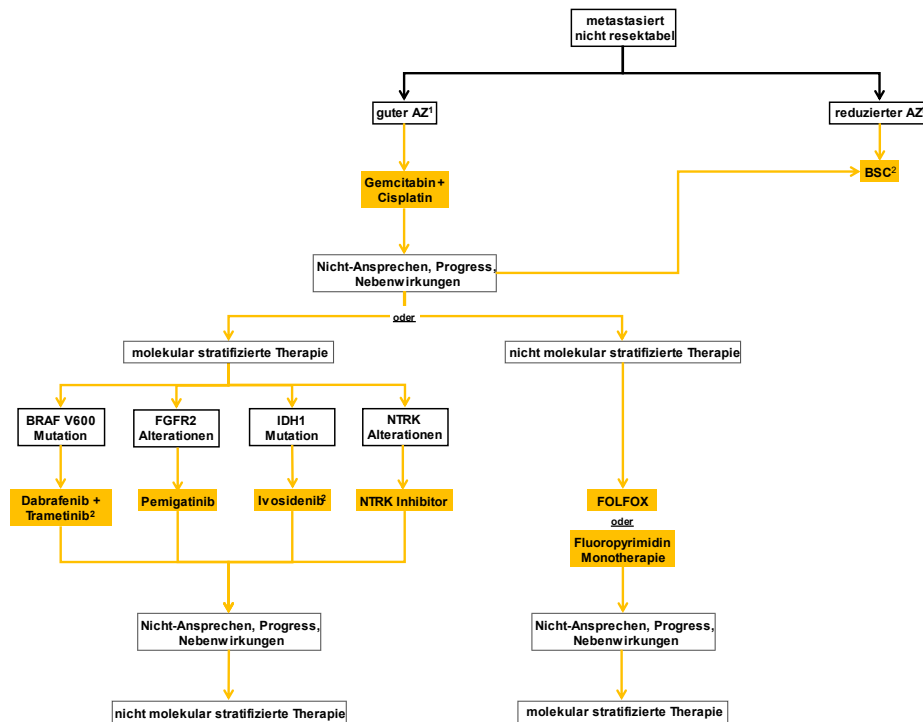
Biliäre Karzinome sind selten und machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus. Männer sind bei den Karzinomen der Gallengänge etwas häufiger betroffen (1,5-2:1), Frauen erkranken deutlich häufiger an Gallenblasenkarzinomen (4:1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, d.h. ein höheres Lebensalter ist der Hauptrisikofaktor, um an einem biliären Karzinom zu erkranken.

## 3. Stand des Wissens

Die Therapieintention beim inoperablen oder metastasierten Cholangiokarzinom ist nicht kurativ. Bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie sind der Allgemeinzustand der Patient\*innen, Komorbidität, die Patient\*innenpräferenz sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen.

Standard in Erstlinientherapie ist die Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin, ergänzt durch eine symptom-orientierte, supportive Therapie, siehe Abbildung 2.

**Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV**



**Legende:** — palliative Therapie; <sup>1</sup>AZ – Allgemeinzustand; <sup>2</sup>BSC - Best Supportive Care; <sup>3</sup>überwiegend bei intrahepatischen, biliären Karzinomen; <sup>4</sup> Off Label Use;

Für die Zweitlinientherapie stand über lange Zeit kein evidenzbasierter Standard zur Verfügung. Die Daten der 2021 publizierte Studie ABC-06 bei Patient\*innen mit biliären Karzinomen nach Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin hat eine Zweitlinienchemotherapie mit mFOLFOX gegenüber aktiver Symptomkontrolle (ASC) bei 162 eingeschlossenen Patient\*innen randomisiert verglichen, mit einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenschance (HR 0,69, p=0,031; medianes OS 6,2 versus 5,3 Monate; 12- und 6 Monats-Überlebensrate 50,6% und 25,9% versus 35,5% und 11,4%) [3].

Damit kann mFOLFOX als ein Standard in der Zweitlinientherapie für Patienten ohne molekulare Selektionskriterien gelten.

Eine biologische / molekulargenetische Differenzierung der Therapie des metastasierten, biliären Karzinoms fand bisher nicht regelhaft statt. Dieses Vorgehen ändert sich derzeit. Ca. 15% der intrahepatischen, biliären Karzinome weisen Alterationen der Gene für den Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor (FGFR) auf [4], die zur Aktivierung verschiedener tumorimmanenter Signalwege wie MAPK, PIK3/AKT/MTOR und JAK/STAT führen. Genetische Alterationen und umfassen aktivierende Mutationen, Translokationen und Genamplifikationen.

Pemigatinib ist ein ATP-kompetitiver Proteinkinase-Inhibitor. Er blockiert selektiv die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) - Isoformen 1, 2 und 3. Die Wirksamkeit von FGFR-Inhibitoren zeigte sich bisher vor allem bei FGFR-2 Translokationen.

Weitere gezielte Therapieoptionen bei biliären Karzinomen sind der Einsatz von Ivosidenib bei Mutationen von IDH1 [5] oder von Dabrafenib + Trametinib bei Nachweis einer BRAF V600E Mutation [6].

Daten zur Zweitlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen biliären Karzinomen**

| Erstautor / Jahr    | Patienten-gruppe                  | Kontrolle   | Neue Therapie | N <sup>1</sup> | RR <sup>2</sup>                     | PFÜ <sup>3</sup><br>(HR <sup>4</sup> ) | ÜLZ <sup>5</sup><br>(HR <sup>4</sup> )       |
|---------------------|-----------------------------------|-------------|---------------|----------------|-------------------------------------|--|--|
| Lamarca, 2021 [3]   | Zweitlinie, alle                  | Beobachtung | FOLFOX        | 162            | n.e. <sup>5</sup> vs 5 <sup>7</sup> | n.e. vs 4,0                            | 5,3 vs 6,2<br>0,69 <sup>8</sup><br>p = 0,031 |
| Abou-Alfa, 2020 [5] | ab Zweitlinie, FGFR2-Alterationen | -           | Pemigatinib   | 107            | 35,5                                | 6,9                                    | 17,5   |
| Abou-Alfa, 2020 [7] | ab Zweitlinie, IDH1-Mutationen    | Placebo     | Ivosidenib    | 185            | 0 vs 2                              | 2,7 vs 6,9<br>n. s. <sup>9</sup>       | 9,7 vs 10,8<br>0,69<br>p = 0,060             |

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> n. e. – nicht erfasst; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Pemigatinib von der FDA im Mai 2020 und von der EMA im März 2021 zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Pemigatinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Abbildung5.emf

Entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Pemigatinib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Angemessen ist ein Vergleich gegenüber FOLFOX bei Patient\*innen, die für eine intensive Therapie geeignet sind. Sinnvoll ist auch ein Vergleich gegenüber Best Supportive Care.

Allerdings besteht keine Möglichkeit des Vergleichs in der molekular determinierten Subgruppe von Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement

##### 4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist FIGHT202, eine offene, einarmige Studie inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom mit verschiedenen *FGFR2*-Veränderungen, die nach mindestens einer vorherigen Linie systemischer Therapie fortgeschritten waren.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 7. April 2020.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient\*innen mit metastasiertem, biliärem Karzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement lag beim letzten Datenschnitt bei 17,5 Monaten. Nach 12 Monaten lebten 67% der Patient\*innen.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate**

Die progressionsfreie Überlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median lag bei 6,9 Monaten.

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von FIGHT-202. Die objektive Ansprechrate lag bei 35,5%.

##### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in FIGHT-202 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 erhoben. Dabei zeigten sich keine klinisch relevanten Veränderungen in den einzelnen Skalen des EORTC-QLQ-C10. Im EORTC-QLQ-BIL21 wurden Verbesserungen in den Skalen für Angst, Schmerz und Gewichtsverlust dokumentiert.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Pemigatinib bei 64% der Patient\*innen auf []. Häufigste Nebenwirkungen in diesem Schweregrad waren Hypophosphatämie (12%), Arthralgie (6%), Stomatitis (5%), Hyponatriämie (5%), abdominelle Schmerzen (5%) und Fatigue (5%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 6,5%.

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist ausführlich und deskriptiv. Er enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.

### **5. Klinische Bewertung des Nutzens**

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pemigatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].

ESMO-MCBS v1.1 Pemigatinib 3

### **6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Pemigatinib ist das erste neu zugelassene Arzneimittel für biliäre Karzinome. Es zeigt bei vorbehandelten Patient\*innen mit FGFR2-Fusionen bzw. -Rearrangement ein gutes und nachhaltiges Ansprechen. Die mediane Überlebenszeit liegt weit oberhalb von Ergebnissen der Chemotherapie in einer molekular

nicht-selektierten Patientenkohorte. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:

### Klinische Studien

Nach dem Start von FIGHT-202 hat sich der therapeutische Standard durch die Publikation der Daten der Studie ABC-06 verändert. Ein Vergleich der Studienergebnisse von FIGHT-202 und ABC-06 ist nicht möglich. Insbesondere erfolgte keine molekulare Selektion der Patienten, während sich die Zulassung von Pemigatinib nur auf Patienten mit Vorhandensein einer FGFR2-Fusion bzw -Rearrangement bezieht. Bislang liegen nur wenige Daten zu dem natürlichen Verlauf – oder dem Verlauf unter einer Chemotherapie - von Patienten mit diesen FGFR2-Veränderungen vor.

Die randomisierte Studie FIGHT-302 zum Vergleich von Pemigatinib versus Cisplatin/Gemcitabin in der Erstlinientherapie ist auch an deutschen Studienzentren aktiviert. Eine Studie dieser Qualität wäre auch für Pemigatinib in der Zweitlinientherapie wünschenswert.

### Positionierung im Therapie-Algorithmus

Während der Laufzeit von FIGHT-202 wurden die Daten der ABC-06-Studie publiziert, die einen Vorteil von FOLFOX bei Patient\*innen nach Vorbehandlung mit Cisplatin/Gemcitabin zeigte. Dennoch sind auch die Ansprechraten niedrig und die Gesamtüberlebenszeit kurz. Dazu ist zu bedenken, dass in Deutschland die Erstlinientherapie mit Cisplatin/Gemcitabin bei der Mehrzahl der Patient\*innen bis zum Progress fortgeführt wird. Das weicht von den Einschlusskriterien der ABC-06-Studie ab.

Wir empfehlen deshalb den Einsatz von Pemigatinib in der Zweitlinientherapie und auch die frühzeitige Testung auf FGFR2-Genfusionen.

### Nebenwirkungen

Pemigatinib hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade sind Störungen des Phosphat-Stoffwechsels. Subjektiv belastend sind die hohen Raten von Diarrhoe, Nageltoxizität, Fatigue, Übelkeit, Geschmacksstörungen und Hand-Fuß-Syndrom. Eine ungewöhnliche Nebenwirkung ist die seröse Netzhautablösung.

Pemigatinib ist die Therapie der Wahl bei Patient\*innen mit biliärem Karzinom und Nachweis einer FGFR2-Genfusion nach Versagen mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.

## **7. Literatur**

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juni 2021. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-053OLI\\_S3\\_HCC\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_2021-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guide-line/html/index.html>
3. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al.: Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 22:609-701, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

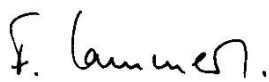
4. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. JCO Precision Oncology 2018: 1-12, 2018. DOI:
5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 21:796-807, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)
6. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol 21:1234-1243, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1
7. 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 21:671-684, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen), PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Mit freundlichen Grüßen


DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. Frank Lammert  
Präsident



Prof. Dr. Britta Siegmund  
Vorstand Leitlinien und  
Stellungnahmen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand