

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Futibatinib (Lytgobi®)*

Taiho Pharma Netherlands B.V.

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Futibatinib .....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSG	Bundessozialgericht
CCA	Cholangiokarzinom
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FOLFOX	Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IRC	Unabhängige Prüfungskommission
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patienten
NE	Nicht berechenbar
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RMST	Restricted Mean Survival Time
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Taiho Oncology Europe GmbH
<b>Anschrift:</b>	Neuhofenstrasse 12 6340 Baar Schweiz

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Taiho Pharma Netherlands B.V.</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Barbara Strozilaan 201 1083HN Amsterdam Niederlande</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Futibatinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lytgobi®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EN04</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	<b>43949</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Lytgobi 4 mg Filmtabletten Futibatinib, 21 Tabletten, 18757258</b> <b>Lytgobi 4 mg Filmtabletten Futibatinib, 28 Tabletten, 18757264</b> <b>Lytgobi 4 mg Filmtabletten Futibatinib, 35 Tabletten, 18757270</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C22.1, C22.7, C22.9</b> <b>C24.0, C24.1, C24.8, C24.9</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>C22.1: I66866, I127375, I103064, I103063, I103241, I103243, I29979, I103242, I103244, I103245, I110602, I68100, I29983, I29978, I29980, I68878, I83427</b> <b>C22.7: I94080, I95280, I93848, I81241, I111434, I112041, I127376, I81240</b> <b>C22.9: I15845, I106712, I111279, I18662, I15844, I18685, I18710, I15848, I15849, I15850, I128531</b> <b>C24.0: I29982, I112816, I84695, I107095, I84696, I84697, I84698, I84737, I29985, I103065, I17711, I125385, I16876, I111137, I29987, I29981, I29986, I129851, I129223, I129225</b> <b>C24.1: I84940, I84939, I25416, I104902, I126832 I25417</b> <b>C24.8: I85652, I132058,</b> <b>C24.9: I103101, I29989, I29991, I29990, I29988, I111138</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Lytgobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten <sup>1</sup> mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, <i>FGFR2</i> )-Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	04.07.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

<sup>1</sup> Im Dossier wird in Tabellen aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Form (generisches Maskulinum) verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Pemigatinib
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12.11.2021 hat ein Beratungsgespräch (2021-B-302) nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) stattgefunden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Futibatiniib in dem oben genannten Anwendungsgebiet ist vom G-BA festgelegt worden als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ - dazu zählen:

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
- Pemigatinib.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Berücksichtigung der in der Verfahrensordnung in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 genannten Kriterien zur Bestimmung der zVT ist FOLFOX keine zVT, da es weder eine Zulassung noch ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen hat. Zudem wurde seit dem Beratungsgespräch die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ aktualisiert (Version 4.0, August 2023). FOLFOX hat nun den Empfehlungsgrad 0 (Empfehlung offen) und Evidenzlevel 2 (2021: Konsensbasierte Empfehlung), wobei diese Klassifizierung auf einer Studie in einer unselektierten Kohorte beruht, die nichts über das spezifische Ansprechen bei Patienten mit *FGFR2*-Fusionen aussagt. Pemigatinib wird nun mit Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) und Evidenzlevel 3 empfohlen (2021: keine Empfehlung, da erst 2021 in Deutschland eingeführt). Damit ist nur noch Pemigatinib eine zVT. Unterstrichen wird diese Einschätzung durch die Umsetzung des Urteils des Bundessozialgerichts BSG Az.: B 3 KR 14/21 R vom 22.02.2023 in der Entscheidung des G-BA vom 06.04.2023 zu Lisocabtagen, dass Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, nicht als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Der Festlegung des G-BA von Pemigatinib als zVT wird gefolgt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Futibatinib als Monotherapie in der vorliegenden Indikation basiert auf dem Phase 2-Teil der wie geplant abgeschlossenen pivotalen Phase 1/2-Studie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Teil 2, Datenschnitt vom 01.10.2020 und supportiv Datenschnitt vom 29.05.2021) und einem indirekten Vergleich mit der zVT Pemigatinib (MAIC; Matching-Adjusted Indirect Comparison).

Die Wirksamkeit von Futibatinib in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde mit Teil 2 der Studie FOENIX-CCA2 nachgewiesen. Die Patientinnen und Patienten erreichten zum Datenschnitt vom 01.10.2020 unter Futibatinib ein medianes Überleben von 21,7 Monaten (95 %-KI [14,5; NE]). Die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29.05.2021 bestätigten die Ergebnisse mit einem medianen Überleben von 20,0 Monaten (95 %-KI [16,4; 24,6]) (Tabelle 1-8).

Futibatinib zeigte eine bestätigte, von der unabhängigen Prüfkommision (IRC) gemäß RECIST Version 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) bewertete Objektive Ansprechrate (ORR) von 41,7 % (95 %-KI [32,1, 51,9]). Damit wurde das Ziel von 20 % für diesen Endpunkt übertroffen. Die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29.05.2021 bestätigten mit 41,7 % (95 %-KI [32,1, 51,9]) die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (Tabelle 1-8).

Ein indirekter Vergleich mit dem MAIC-Ansatz wies nach, dass Futibatinib und Pemigatinib einen vergleichbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Futibatinib zeigte für den Datenschnitt vom 29.05.2021 sowohl in der nicht-adjustierten Restricted Mean Survival Time (RMST in Monaten: 18,41) als auch in der adjustierten Analyse (RMST in Monaten: 18,65) einen etwas stärkeren Effekt auf das Gesamtüberleben als Pemigatinib (RMST in Monaten: 17,77), allerdings waren die Differenzen statistisch nicht signifikant (nicht-adjustierte RMST-Differenz in Monaten: 0,63 (95 %-KI [-1,79, 3,06]), p-Wert 0,609; adjustiert: 0,71 (95 %-KI [-0,99; 2,34], p-Wert 0,405) (Tabelle 1-8).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Symptomatik wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben (Tabelle 1-8). Responderanalysen mit dem etablierten Responsekriterium von mindestens 10 Skalenpunkten zeigten eine tendenziell positive Wirkung von Futibatinib auf die Symptome Appetitverlust, Dyspnoe, Fatigue und Übelkeit/Erbrechen.

Trotz der Schwere der Erkrankung blieb der mittels EQ-5D VAS bewertete Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten über einen Großteil der Studiendauer konstant. Ebenso wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität, bewertet anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und der Skala „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“, aufrechterhalten (Tabelle 1-8).

Das Sicherheitsprofil von Futibatinib war durch überwiegend geringgradige unerwünschte Ereignisse (UE) gekennzeichnet, die auf den Wirkmechanismus (Hyperphosphatämie, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, gastrointestinale Symptome, Veränderungen an den Nägeln, Veränderungen an der Retina) und eine Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Krebs (Müdigkeit, trockener Mund und trockene Haut) zurückzuführen sind. Die Therapieabbruchrate aufgrund von UE war gering (Tabelle 1-8).

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Mit Futibatinib steht der erste zugelassene, irreversible und hochselektive FGFR1-4 Inhibitor zur gezielten Therapie des Cholangiokarzinoms (CCA) zur Verfügung, der die FGF/FGFR-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung wirksam hemmt und dessen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit nachgewiesen wurden (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Futibatinib

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
<b>Mortalität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>		
	<b>Datenschnitt 01.10.2020</b>	<b>Datenschnitt 29.05.2021</b>
Todesfälle, n (%)	40 (38,8 %)	58 (56,3 %)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95 %-KI]	21,7 [14,5; NE]	20,0 [16,4; 24,6]
Gesamtüberleben Studienmonat 3, KM-Schätzer [95 %-KI]	97,1 [91,2; 99,0]	97,1 [91,2; 99,0]
Gesamtüberleben Studienmonat 6, KM-Schätzer [95 %-KI]	88,1 [80,0; 93,1]	88,1 [80,0; 93,1]
Gesamtüberleben Studienmonat 9, KM-Schätzer [95 %-KI]	81,1 [72,0; 87,5]	81,1 [72,0; 87,5]
Gesamtüberleben Studienmonat 12, KM-Schätzer [95 %-KI]	72,2 [62,0; 80,1]	73,1 [62,0; 80,7]
<b>Gesamtüberleben MAIC, Futibatinib (Datenschnitt 29.05.2021) versus Pemigatinib</b>		
MAIC (Cox naïv / nicht-adjustiert) Hazard Ratio, KM-Schätzer [95 %-KI], p-Wert	0,97 [0,68; 1,40] p = 0,889	
RMST-Differenz, KM-Schätzer [95 %-KI], p-Wert	0,63 [-1,79; 3,06] p = 0,609	
MAIC (Adjustierte Cox MAIC-Analysen, Base Case) Hazard Ratio, KM-Schätzer [95 %-KI], p-Wert	0,96 [0,74; 1,23] p = 0,693	
RMST-Differenz, KM-Schätzer [95 %-KI], p-Wert	0,71 [-0,99; 2,34] p = 0,405	
MAIC (Adjustierte Cox MAIC-Analysen, Sensitivitätsanalyse) Hazard Ratio, KM-Schätzer [95 %-KI], p-Wert	0,98 [0,74; 1,29] p = 0,709	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
<b>Morbidität FOENIX-CCA2, Teil 2 (N = 103)</b>		
<b>Objektive Ansprechrate (ORR) – Unabhängige Prüfung</b>		
	<b>Datenschnitt 01.10.2020</b>	<b>Datenschnitt 29.05.2021</b>
(%), [95 %-KI]	41,7 [32,1; 51,9]	41,7 [32,1; 51,9]
<b>Objektive Ansprechrate (ORR) – Einschätzung des Prüfarztes/lokalen Radiologen</b>		
	<b>Datenschnitt 01.10.2020</b>	<b>Datenschnitt 29.05.2021</b>
(%), [95 %-KI]	36,9 [27,6; 47,0]	37,9 [28,5; 48,0]
<b>Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), Datenschnitt 01.10.2020</b>		
Appetitverlust (Änderung zu Baseline)		
Zyklus 2, MW (SD)	0,40 (30,57)	
Zyklus 4, MW (SD)	0,80 (31,81)	
Zyklus 7, MW (SD)	0,00 (35,08)	
Zyklus 10, MW (SD)	-3,40 (30,13)	
Zyklus 13, MW (SD)	-5,60 (31,01)	
Zyklus 16, MW (SD)	-7,40 (31,12)	
Zyklus 19, MW (SD)	-11,10 (16,27)	
Zyklus 22, MW (SD)	-6,10 (29,13)	
Zyklus 25, MW (SD)	4,80 (35,63)	
Zyklus 28, MW (SD)	16,70 (19,25)	
Zyklus 31, MW (SD)	-100,00	
Zyklus 34, MW (SD)	-100,00	
EoT, MW (SD)	13,30 (28,50)	
Verstopfung (Änderung zu Baseline)		
Zyklus 2, MW (SD)	9,60 (31,46)	
Zyklus 4, MW (SD)	10,00 (34,94)	
Zyklus 7, MW (SD)	9,10 (31,78)	
Zyklus 10, MW (SD)	5,10 (35,46)	
Zyklus 13, MW (SD)	7,10 (34,71)	
Zyklus 16, MW (SD)	3,80 (35,69)	
Zyklus 19, MW (SD)	-6,70 (40,24)	
Zyklus 22, MW (SD)	-3,00 (27,71)	
Zyklus 25, MW (SD)	0,00 (47,14)	
Zyklus 28, MW (SD)	8,30 (16,67)	
Zyklus 31, MW (SD)	-100,00	
Zyklus 34, MW (SD)	-66,70	
EoT, MW (SD)	6,70 (34,93)	
Durchfall (Änderung zu Baseline)		
Zyklus 2, MW (SD)	7,10 (26,92)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
	Zyklus 4, MW (SD) 5,40 (28,78) Zyklus 7, MW (SD) 2,5 (25,02) Zyklus 10, MW (SD) -0,60 (26,62) Zyklus 13, MW (SD) 4,20 (21,33) Zyklus 16, MW (SD) 4,90 (31,63) Zyklus 19, MW (SD) 17,80 (21,33) Zyklus 22, MW (SD) 6,10 (20,10) Zyklus 25, MW (SD) 19,00 (26,23) Zyklus 28, MW (SD) 25,00 (31,91) Zyklus 31, MW (SD) 0,00 Zyklus 34, MW (SD) 0,00 EoT, MW (SD) 4,40 (20,96)
Dyspnoe (Änderung zu Baseline)	Zyklus 2, MW (SD) -4,00 (26,24) Zyklus 4, MW (SD) -5,40 (24,56) Zyklus 7, MW (SD) -7,10 (23,03) Zyklus 10, MW (SD) -9,00 (22,17) Zyklus 13, MW (SD) -6,30 (20,23) Zyklus 16, MW (SD) -6,20 (22,72) Zyklus 19, MW (SD) -8,90 (26,63) Zyklus 22, MW (SD) -12,10 (37,34) Zyklus 25, MW (SD) -4,80 (40,50) Zyklus 28, MW (SD) 0,00 (0,00) Zyklus 31, MW (SD) -100,00 Zyklus 34, MW (SD) -66,70 EoT, MW (SD) 5,60 (32,85)
Fatigue (Änderung zu Baseline)	Zyklus 2, MW (SD) -2,30 (23,70) Zyklus 4, MW (SD) -2,40 (20,48) Zyklus 7, MW (SD) -2,90 (22,59) Zyklus 10, MW (SD) -5,20 (21,26) Zyklus 13, MW (SD) -3,20 (20,91) Zyklus 16, MW (SD) 0,04 (21,68) Zyklus 19, MW (SD) -6,70 (13,15) Zyklus 22, MW (SD) 0,00 (29,81) Zyklus 25, MW (SD) -4,80 (29,30) Zyklus 28, MW (SD) -2,80 (13,98) Zyklus 31, MW (SD) -44,40 Zyklus 34, MW (SD) -22,20 EoT, MW (SD) 6,70 (26,68)
Finanzielle Schwierigkeiten (Änderung zu Baseline)	Zyklus 2, MW (SD) 0,80 (29,62) Zyklus 4, MW (SD) -1,70 (27,34) Zyklus 7, MW (SD) 1,10 (26,75) Zyklus 10, MW (SD) -1,20 (28,15) Zyklus 13, MW (SD) -3,50 (35,60) Zyklus 16, MW (SD) -3,80 (30,30) Zyklus 19, MW (SD) -8,90 (29,46) Zyklus 22, MW (SD) 6,10 (32,72) Zyklus 25, MW (SD) 4,80 (40,50) Zyklus 28, MW (SD) -8,30 (16,67) Zyklus 31, MW (SD) 33,30 Zyklus 34, MW (SD) 0,00 EoT, MW (SD) -1,10 (20,50)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Kategorie Endpunkt</b>	<b>Ergebnisse</b>
Schlaflosigkeit (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	0,80 (29,80)
Zyklus 4, MW (SD)	-0,40 (27,12)
Zyklus 7, MW (SD)	2,60 (25,89)
Zyklus 10, MW (SD)	-2,90 (27,42)
Zyklus 13, MW (SD)	-2,80 (29,04)
Zyklus 16, MW (SD)	1,30 (34,62)
Zyklus 19, MW (SD)	-4,40 (30,52)
Zyklus 22, MW (SD)	-3,30 (33,15)
Zyklus 25, MW (SD)	-5,60 (25,09)
Zyklus 28, MW (SD)	8,30 (16,67)
Zyklus 31, MW (SD)	0,00
Zyklus 34, MW (SD)	0,00
EoT, MW (SD)	1,10 (32,14)
Übelkeit/Erbrechen (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	-1,80 (20,83)
Zyklus 4, MW (SD)	-1,20 (22,47)
Zyklus 7, MW (SD)	-1,50 (19,33)
Zyklus 10, MW (SD)	-2,50 (20,01)
Zyklus 13, MW (SD)	-3,80 (16,93)
Zyklus 16, MW (SD)	-3,10 (14,64)
Zyklus 19, MW (SD)	-3,30 (6,90)
Zyklus 22, MW (SD)	4,50 (22,47)
Zyklus 25, MW (SD)	9,50 (16,27)
Zyklus 28, MW (SD)	8,30 (16,67)
Zyklus 31, MW (SD)	-33,30
Zyklus 34, MW (SD)	-50,00
EoT, MW (SD)	7,20 (18,41)
Schmerzen (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	-0,80 (23,41)
Zyklus 4, MW (SD)	2,10 (21,60)
Zyklus 7, MW (SD)	2,80 (22,38)
Zyklus 10, MW (SD)	4,50 (29,00)
Zyklus 13, MW (SD)	4,90 (28,96)
Zyklus 16, MW (SD)	9,90 (30,05)
Zyklus 19, MW (SD)	4,40 (20,38)
Zyklus 22, MW (SD)	18,20 (31,14)
Zyklus 25, MW (SD)	7,10 (31,71)
Zyklus 28, MW (SD)	0,00 (13,61)
Zyklus 31, MW (SD)	-33,30
Zyklus 34, MW (SD)	-33,30
EoT, MW (SD)	16,70 (28,03)
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D-3L VAS (Änderung zu Baseline), Datenschnitt 01.10.2020</b>	
Zyklus 2, MW (SD)	-0,73 (19,41)
Zyklus 4, MW (SD)	-1,04 (23,98)
Zyklus 7, MW (SD)	-1,82 (29,98)
Zyklus 10, MW (SD)	0,40 (30,43)
Zyklus 13, MW (SD)	4,76 (26,56)
Zyklus 16, MW (SD)	1,52 (35,05)
Zyklus 19, MW (SD)	-0,37 (33,19)
Zyklus 22, MW (SD)	2,64 (41,76)
Zyklus 25, MW (SD)	0,08 (58,71)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
Zyklus 28, MW (SD)	-21,20 (48,29)
Zyklus 31, MW (SD)	17,00
Zyklus 34, MW (SD)	15,00
EoT, MW (SD)	-7,25 (24,95)
<b>Lebensqualität FOENIX-CCA2, Teil 2 (N = 103), Datenschnitt 01.10.2019</b>	
<b>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</b>	
Allgemeiner Gesundheitszustand (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	-1,00 (22,02)
Zyklus 4, MW (SD)	0,40 (20,62)
Zyklus 7, MW (SD)	-0,50 (21,64)
Zyklus 10, MW (SD)	1,90 (22,84)
Zyklus 13, MW (SD)	0,90 (21,49)
Zyklus 16, MW (SD)	2,50 (18,61)
Zyklus 19, MW (SD)	-1,70 (17,31)
Zyklus 22, MW (SD)	-8,30 (22,05)
Zyklus 25, MW (SD)	-4,80 (21,44)
Zyklus 28, MW (SD)	-6,30 (12,50)
Zyklus 31, MW (SD)	41,70
Zyklus 34, MW (SD)	41,70
EoT, MW (SD)	-7,50 (23,30)
Kognitive Funktion (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	-3,80 (15,90)
Zyklus 4, MW (SD)	-5,70 (15,07)
Zyklus 7, MW (SD)	-3,30 (12,22)
Zyklus 10, MW (SD)	-4,00 (14,07)
Zyklus 13, MW (SD)	-5,20 (12,47)
Zyklus 16, MW (SD)	-2,50 (12,83)
Zyklus 19, MW (SD)	1,10 (17,21)
Zyklus 22, MW (SD)	-1,50 (25,23)
Zyklus 25, MW (SD)	7,1 (26,97)
Zyklus 28, MW (SD)	4,20 (15,96)
Zyklus 31, MW (SD)	50,00
Zyklus 34, MW (SD)	50,00
EoT, MW (SD)	-6,70 (16,72)
Emotionale Funktion (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	3,00 (19,73)
Zyklus 4, MW (SD)	4,70 (17,61)
Zyklus 7, MW (SD)	3,70 (16,21)
Zyklus 10, MW (SD)	2,90 (16,63)
Zyklus 13, MW (SD)	4,90 (15,55)
Zyklus 16, MW (SD)	5,90 (14,58)
Zyklus 19, MW (SD)	7,80 (17,10)
Zyklus 22, MW (SD)	-2,30 (22,39)
Zyklus 25, MW (SD)	2,40 (27,09)
Zyklus 28, MW (SD)	-2,10 (10,49)
Zyklus 31, MW (SD)	66,70
Zyklus 34, MW (SD)	66,70
EoT, MW (SD)	-3,60 (17,19)
Physische Funktion (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	-1,10 (17,19)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
Zyklus 4, MW (SD)	0,80 (14,98)	
Zyklus 7, MW (SD)	-0,40 (14,12)	
Zyklus 10, MW (SD)	-1,40 (15,38)	
Zyklus 13, MW (SD)	-2,00 (14,00)	
Zyklus 16, MW (SD)	-5,20 (17,08)	
Zyklus 19, MW (SD)	1,80 (13,21)	
Zyklus 22, MW (SD)	-1,80 (13,36)	
Zyklus 25, MW (SD)	-1,90 (23,00)	
Zyklus 28, MW (SD)	-8,30 (16,67)	
Zyklus 31, MW (SD)	33,30	
Zyklus 34, MW (SD)	33,30	
EoT, MW (SD)	-10,70 (23,27)	
Rollenfunktion (Änderung zu Baseline)		
Zyklus 2, MW (SD)	-1,20 (26,03)	
Zyklus 4, MW (SD)	-2,30 (23,98)	
Zyklus 7, MW (SD)	-0,80 (24,19)	
Zyklus 10, MW (SD)	-3,70 (23,58)	
Zyklus 13, MW (SD)	-1,40 (25,69)	
Zyklus 16, MW (SD)	-2,50 (22,51)	
Zyklus 19, MW (SD)	-3,30 (19,11)	
Zyklus 22, MW (SD)	-9,1 (28,25)	
Zyklus 25, MW (SD)	-9,50 (18,90)	
Zyklus 28, MW (SD)	-16,70 (23,57)	
Zyklus 31, MW (SD)	16,70	
Zyklus 34, MW (SD)	16,70	
EoT, MW (SD)	-21,10 (32,70)	
Soziale Funktion (Änderung zu Baseline)		
Zyklus 2, MW (SD)	4,40 (27,92)	
Zyklus 4, MW (SD)	0,60 (23,94)	
Zyklus 7, MW (SD)	0,80 (19,86)	
Zyklus 10, MW (SD)	2,90 (23,60)	
Zyklus 13, MW (SD)	-0,30 (20,48)	
Zyklus 16, MW (SD)	-2,50 (23,89)	
Zyklus 19, MW (SD)	0,00 (8,91)	
Zyklus 22, MW (SD)	-1,50 (22,92)	
Zyklus 25, MW (SD)	-4,80 (18,54)	
Zyklus 28, MW (SD)	0,00 (0,00)	
Zyklus 31, MW (SD)	33,30	
Zyklus 34, MW (SD)	33,30	
EoT, MW (SD)	-2,20 (21,77)	
<b>Sicherheit FOENIX-CCA2, Teil 2 (N = 103)</b>		
	<b>Datenschnitt 01.10.2019</b>	<b>Datenschnitt 29.05.2021</b>
UE	103 (100,0)	103 (100,0)
UE ≥ Grad 3	79 (76,7)	82 (79,6)
SUE	40 (38,8)	42 (40,8)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
	UE, das zum Therapieabbruch führte	8 (7,8)
UE mit Todesfolge	5 (4,9)	6 (5,8)
UE von besonderem Interesse (AESI)	98 (95,1)	98 (95,1)
Hepatotoxizität	28 (27,2)	28 (27,2)
Hyperphosphatämie	94 (91,3)	94 (91,3)
Nagelerkrankungen	48 (46,6)	54 (52,4)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	22 (21,4)	23 (22,3)
Ausschlag	9 (8,7)	9 (8,7)
Netzhauterkrankungen	8 (7,8)	8 (7,8)
Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.		

In der Gesamtschau ergibt sich für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, kein Befund, der für eine Über- oder Unterlegenheit von Futibatinib gegenüber der zVT Pemigatinib spricht. In der Systematik der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist dies gleichbedeutend mit einem nicht belegten Zusatznutzen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

CCA stellen eine heterogene Gruppe einzelner seltener, biliärer, epithelialer Tumore dar. Entsprechend der Lokalisation des Tumors unterscheidet man extrahepatische (eCCA), die ca. 80 % aller CCA ausmachen, und intrahepatische (iCCA) Formen mit ca. 20 % aller CCA. CCA weisen auf anatomischer, histopathologischer und molekularer Ebene eine große Heterogenität auf. Die molekularen Aberrationen *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement treten hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit einem iCCA auf (7,8 - 15,9 % der Fälle) und nur selten bei Patienten mit eCCA (1,0 - 5,5 % der Fälle).

Ein in der Frühphase eher asymptomatischer Verlauf trägt dazu bei, dass die Diagnose des CCA oft erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Die meisten CCA-Patientinnen und -Patienten (> 65 %) haben einen inoperablen Tumor oder weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf (Stadium IV). Zudem wird bei 10 - 45 % der als resektabel eingeschätzten Tumoren nach einer explorativen Laparotomie erkannt, dass diese inoperabel sind. Die langfristige Prognose des CCA ist insgesamt sehr schlecht mit einem 5-Jahres-Überleben von 10 - 17 %. Dieses kann 25 - 40 % erreichen, wenn der Tumor durch chirurgische Resektion entfernt werden kann. Zudem ist die Lebensqualität oft stark eingeschränkt.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Futibatinib umfasst Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die therapeutischen Möglichkeiten bei lokal fortgeschrittenem, irresektablem und/oder metastasiertem CCA sind begrenzt und die Prognose ist sehr schlecht.

Laut Leitlinien soll nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie Patientinnen und Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden. Laut Empfehlung der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ (Version 4.0, August 2023) hat FOLFOX den Empfehlungsgrad 0 (Empfehlung offen) und Evidenzlevel 2, wobei diese Klassifizierung auf einer Studie in einer unselektierten Kohorte beruht, die keine Aussage über das spezifische Ansprechen bei Patienten mit *FGFR2*-Fusionen trifft. Pemigatinib (Pemazyre®) als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist) wurde am 15.04.2021 in Deutschland eingeführt und wird mit Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) und Evidenzlevel 3 empfohlen.

Pembrolizumab (Keytruda®) wurde am 01.08.2022 eingeführt (Monotherapie für nicht resezierbares oder metastasierendes biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie). Ivosidenib (Tibsovo®) ist als Monotherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorbehandelten IDH1-R132-mutiertem CCA zugelassen und wurde am 15.07.2023 eingeführt.

Es besteht weiterhin ein erheblicher therapeutischer Bedarf für effektive, sichere und gut verträgliche Therapien, die mit einem niedrigen Risiko für Resistenzmutationen assoziiert sind und/oder mit denen Therapieresistenzen überwunden werden können. So konnte für Futibatinib gezeigt werden, dass es weniger anfällig für On-Target Resistenzmutationen ist als Pemigatinib. In präklinischen Untersuchungen zeigte Futibatinib zudem eine stärkere Aktivität gegenüber einem breiteren Spektrum von *FGFR2*-Kinasedomänen-Mutationen als andere *FGFR*-Inhibitoren. Dies wird durch Phase 1-Ergebnisse unterstützt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	37 - 178
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	Zusatznutzen nicht belegt	37 - 178
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist	146.226,93
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	Pemigatinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer <i>FGFR2</i> -Fusion oder einem <i>FGFR2</i> -Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.	123.006,13
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****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 okulare Demulzenzien zur Vorbeugung oder Behandlung eines trockenen Auges anwenden.