

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Futibatinib (Lytgobi®)

Taiho Pharma Netherlands B.V.

Modul 4 A

Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	72
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	77
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	79
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	80
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	80
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	80
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Recherche.....	80
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	82
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	82
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	82
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	82
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	85
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	85
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	85
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	85
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Recherche.....	85
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	88
4.3.2.2.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	88
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	88
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	89
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	89
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	91
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	93
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	95
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	95
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	96
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	96

4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	113
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	113
4.3.2.3.3.1	Studienendpunkt und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib....	114
4.3.2.3.3.2	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	122
4.3.2.3.3.3	Supportive Ergebnisse aus FOENIX-CCA2, Teil 1 (Phase 1, Expansionsphase) in der Kategorie Morbidität	178
4.3.2.3.3.4	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit – weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.5	Supportive Ergebnisse aus FOENIX-CCA2, Teil 1 (Phase 1) in der Kategorie Sicherheit	196
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.3.4	Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen	204
4.3.2.3.4.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	204
4.3.2.3.4.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen für den indirekten Vergleich	210
4.3.2.3.5	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	223
4.3.2.3.6	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	229
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	229
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	229
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	231
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	239
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	239
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	239
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	240
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	240
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	240
4.6	Referenzliste.....	241
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		248
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		260
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		265
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		266
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		290
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		328
Anhang 4-G : Weitere Analysen		350

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Futibatiniib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Futibatiniib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Futibatiniib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	20
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	21
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas.....	22
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	23
Tabelle 4-7: Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Futibatiniib	25
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Futibatiniib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	36
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Futibatiniib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	37
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Futibatiniib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	38
Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	39
Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas.....	40
Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas	41
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	78
Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	79
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	82
Tabelle 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	83
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	83
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	84
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	88
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	89
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	89
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	92
Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	96

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	97
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	100
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (Sicherheitspopulation) der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	101
Tabelle 4-45: Vorherige systemische Krebstherapien (Sicherheitspopulation) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	105
Tabelle 4-46: Vorherige Strahlentherapie (Sicherheitspopulation) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	106
Tabelle 4-47: Charakterisierung der PRO Populationen der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	107
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	113
Tabelle 4-49: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	114
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ (OS) – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für „Gesamtüberleben“ (OS) in weitere Untersuchungen mit Futibatinib	116
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	117
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Patienten mit Ansprechen)	119
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Patienten mit Nicht-Ansprechen)	121
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrates“ (ORR) – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für „Objektive Ansprechrates“ (ORR) in weitere Untersuchungen mit Futibatinib	125
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ (ORR), unabhängige Prüfung – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	126
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ (ORR), Einschätzung des Prüfarztes/lokalen Radiologen – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	127
Tabelle 4-59: Übereinstimmung zwischen IRC und Prüfarzt/lokaler Radiologen-Überprüfung der objektiven Ansprechrates (ORR)	127
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Per-Protocol-Population für den Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ (ORR) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	128

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Patienten mit Dosismodifikationen (Dosisreduktion und/oder -unterbrechung) für den Endpunkt „Objektive Ansprechrare“ (ORR) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	129
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik“ und „gesundheitsbezogener Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	131
Tabelle 4-64: Minimale Rücklaufquoten für die Endpunkte mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020).....	132
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) (MID 10) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020).....	133
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS“ in weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	156
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020).....	157
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020).....	158
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung um 15 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020).....	159
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogener Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)“ (MID 10) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020).....	162
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ mittels EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	174
Tabelle 4-74: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „UE, SUE, Abbrüche wegen UE und AESI“ – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für „UE, SUE, Abbruch wegen UE und AESI“ in weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	183
Tabelle 4-76: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „UE, SUE, Behandlungsabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	184
Tabelle 4-77: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	185

Tabelle 4-78: UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in einem Behandlungsarm ([SOC] und [PT] nach MedDRA) – Futibatinib weitere Untersuchungen	188
Tabelle 4-79: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Organsystemen und Einzelereignissen ([SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	191
Tabelle 4-80: „A priori definierte und aufgetretene AESI“ als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad – weitere Untersuchungen	192
Tabelle 4-81: „A priori definierte und aufgetretene AESI“ auf PT-Ebene als Gesamtrate und \geq CTCAE Grad 3 – weitere Untersuchungen (Datenschnitt 01.10.2020)	193
Tabelle 4-82: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „UE, SUE, Behandlungsabbrüche wegen UE, Todesfälle und UE nach Schweregrad“ – supportiver Phase 1-Teil	196
Tabelle 4-83: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen ([SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm – supportiver Phase 1-Teil	197
Tabelle 4-84: Präspezifizierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) in der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	201
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR), unabhängige Prüfung – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)	201
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder -Rearrangement für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate (ORR)“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	203
Tabelle 4-87: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekter Vergleich	205
Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	208
Tabelle 4-89: Studienpool – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	210
Tabelle 4-90: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	212
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Ein- und Ausschlusskriterien – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	217
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	218
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	218
Tabelle 4-94: Ausgangsmerkmale der Populationen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib (zbAM) und Pemigatinib (zVT) vor und nach Adjustierung	221
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den weiteren Untersuchungen, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	223

Tabelle 4-97: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – indirekter Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	224
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für „Gesamtüberleben“ – indirekter Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib	225
Tabelle 4-99: Nicht-adjustierte Kaplan-Meier-Schätzungen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Futibatinib und Pemigatinib	225
Tabelle 4-100: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Futibatinib und Pemigatinib für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – nicht-adjustierte und adjustierte Analyse	228
Tabelle 4-101: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Futibatinib aus FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil und dem indirekten Vergleich	232
Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	239
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, NCT02052778, 2013-004810-16) nach TREND	290
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGHT-202 nach TREND. (Alle Angaben wurden wörtlich aus Modul 4A für Pemigatinib vom 30.03.2021 übernommen (23))	308
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TAS-120-101	329
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGHT-202, wörtlich übernommen aus (23)	339

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Futibatinib (zbAM)	66
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	76
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche.....	81
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Futibatinib (zbAM)	87
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Futibatinib	94
Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben (Wirksamkeitspopulation), Datenschnitt 01.10.2020.....	118
Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben (Wirksamkeitspopulation – Patienten mit Ansprechen), Datenschnitt: 01.10.2020.....	120
Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben (Wirksamkeitspopulation Patienten ohne Ansprechen), Datenschnitt: 01.10.2020	122
Abbildung 9: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	151
Abbildung 10: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Verstopfung, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	152
Abbildung 11: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Durchfall, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	152
Abbildung 12: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	152
Abbildung 13: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	153
Abbildung 14: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	153
Abbildung 15: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit/Erbrechen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	154
Abbildung 16: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Schmerzen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	154
Abbildung 17: Kaplan-Meier Plot zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	160
Abbildung 18: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Allgemeiner Gesundheitszustand, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib.....	175

Abbildung 19: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	175
Abbildung 20: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	176
Abbildung 21: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Physische Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	176
Abbildung 22: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	177
Abbildung 23: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Soziale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib	177
Abbildung 24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche	206
Abbildung 25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche	207
Abbildung 26: Kaplan-Meier Plot des nicht-adjustierten und gewichteten Gesamtüberlebens für Futibatinib und Pemigatinib (34)	226
Abbildung 27: Schoenfeld-Residuen für Futibatinib vs. Pemigatinib für Gesamtüberleben (34)	227
Abbildung 28 (Anhang): Flowchart gemäß TREND für die Studie TAS-120-101 (10)	307
Abbildung 29 (Anhang): Flowchart gemäß CONSORT für die Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07.04.2020 (23)	327

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
CCA	Cholangiokarzinom
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CreaCl	Kreatinin-Clearance-Wert
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlusskriterium
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Elektronischer Erhebungsbogen (Electronic case report form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D	EuroQol mit fünf Dimensionen

Abkürzung	Bedeutung
EQ-VAS	EuroQol Visuelle Analogskala
ESS	Estimated Sample Size
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FFPE	Formalin-fixierte und Paraffin-eingebettete Tumorproben
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FISH	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung
FMI	Foundation Medicine, Inc.
FOLFOX	Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin
F1CDx	FoundationOne CDx
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GI	Gastrointestinaltrakt
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanen Immunschwäche-Virus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related Quality of Life)
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
INR	International Normalized Ratio
IPD	Individuelle Patientendaten
IRC	Unabhängiges Prüfkomitee
ITC	Indirekter Vergleich (Indirect Treatment Comparison)
ITT	Intention-to-treat
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Km	Kaplan-Meier
LH-RH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal relevante Änderung (Minimal important difference)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
NA	Nicht verfügbar
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht berechenbar
NGS	Next-Generation Sequencing
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NRSI	Nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie (No-randomized studies of interventions)
NYHA	New York Heart Association
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PICO	Patient, Intervention, Vergleichsintervention, Zielgröße (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protocol
PPP	Per-Protocol-Population
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRISMA	Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patient Reported Outcome
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
OS	Gesamtmortalität (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
QTcF	QT-Intervall nach Fridericia-Formel
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RMST	Restricted Mean Survival Time
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (nach MedDRA)
SRC	Safety review committee
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 0)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Das Anwendungsgebiet von Futibatinib lautet: „Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (*FGFR*)2-Fusion oder einem *FGFR*2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist“ (1).

Cholangiokarzinome (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 (2). CCA weisen auf anatomischer, histopathologischer Ebene und molekularer Ebene eine große Heterogenität auf. Die molekularen Aberrationen *FGFR*2-Fusion oder -Rearrangement treten hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit einem iCCA (7,8 - 15,9 % der Fälle) auf (3, 4) und nur selten bei eCCA (1,0 - 5,5 % der Fälle) (3–6). Ein in der Frühphase eher asymptomatischer Verlauf trägt dazu bei, dass die Diagnose des CCA meist erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Die Prognose von Cholangiokarzinomen ist ungünstig und mit einer hohen Mortalität, Morbidität und einer stark eingeschränkten Lebensqualität verbunden (2, 7).

Die Behandlungsoptionen für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte CCA sind limitiert. Bei den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind die Ansprechraten oft begrenzt, es können Nebenwirkungen auftreten sowie ein Risiko für Resistenzmutationen (8–10). Es besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf für neue Therapien dieser sehr aggressiven und mit einer hohen Mortalität assoziierten Krebserkrankung.

Mit Futibatinib steht der erste zugelassene, irreversible und hochselektive *FGFR*1-4 Inhibitor zur gezielten Therapie des CCA zur Verfügung, der die FGF/*FGFR*-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung wirksam hemmt (11). Für Futibatinib konnte gezeigt werden, dass es weniger anfällig für On-Target Resistenzmutationen als Pemigatinib und Infigratinib ist (10). In präklinischen Untersuchungen zeigte Futibatinib zudem eine stärkere Aktivität gegenüber einem breiteren Spektrum von *FGFR*2-Kinasedomänen-Mutationen als andere *FGFR*-Inhibitoren (10). Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurden in einer pivotalen Studie nachgewiesen (12, 13).

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen zeigt Futibatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bei der Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR*2-Fusion oder einem *FGFR*2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist?

Datenquellen

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Futibatinib gegenüber Pemigatinib von der Phase 1/2 Studie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2) und den Ergebnissen eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) gegenüber der zVT Pemigatinib abgeleitet. Der Phase 2-Teil der Studie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil) stellt die pivotale Studie dar (12, 13). Es handelt sich um eine offene, einarmige multizentrische, internationale klinische Studie (Evidenzstufe IV, (14)). Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01.10.2020 sowie ergänzend die vom 29.05.2021 dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche (SLR) und systematischen Suche in Studienregistern konnten für das vorliegende Anwendungsgebiet keine randomisierten kontrollierten Studien mit Futibatinib gegenüber der zVT identifiziert werden (Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-3). Daher wurde die Suchstrategie um nicht randomisierte und weitere Untersuchungen erweitert, um Studien zur zVT zu identifizieren, die sich für einen indirekten Vergleich eigneten (Tabelle 4-4 bis Tabelle 4-8). Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand des PICO-Schemas (Population, Intervention, Comparison (Vergleichsintervention), Outcome (Zielgröße)) festgelegt.

Suche nach RCT (zu bewertendes Arzneimittel (zbAM))

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Futibatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten ¹ im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Futibatinib (TAS-120) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pemigatinib	E3	Andere Vergleichsinterventionen	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	E5	Abweichender Studientyp	A5

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. (1)</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel.</p>				

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (zbAM)

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Futibatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Futibatinib (TAS-120) Behandlung mit gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pemigatinib	E3	Andere Vergleichsinterventionen	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	NRSI (vergleichende Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, kontrollierte Vorher-Nachher-Studien, unterbrochene Zeitserien)	E5	Abweicherer Studientyp (RCT, nicht-vergleichende, nicht-interventionelle, retrospektive Studien)	A5

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. (1)</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome, NRSI: Nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel.</p>				

Suche nach weiteren Untersuchungen (zbAM)

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Futibatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Futibatinib (TAS-120) Behandlung mit gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pemigatinib	E3	Andere Vergleichsinterventionen	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	Nicht-vergleichende Studien (einarmige Kohortenstudien ohne Vergleichsgruppe), prospektive Planung mit Protokoll	E5	Abweichender Studientyp (z. B. RCT, nicht randomisiert vergleichend, retrospektive Analyse, <i>post hoc</i> Analyse)	A5

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. (1)</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel.</p>				

Bezüglich der Publikationssprache und der Studiendauer wurden bei allen Recherchethemen keine Einschränkungen vorgenommen.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche (zVT)

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Pemigatinib (INCB054828) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Keine Einschränkung			
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Abweichender Studientyp (nicht randomisierte, nicht vergleichende, nicht-	A5

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
			interventionelle, retrospektive Studien)	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. (1)</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für indirekte Vergleiche (zVT)

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Pemigatinib (INCB054828) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Keine Einschränkung			
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	NRSI (vergleichende Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, kontrollierte Vorher-	E5	Abweichender Studientyp (RCT, nicht-vergleichende, nicht-interventionelle, retrospektive Studien)	A5

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	Nachher-Studien, unterbrochene Zeitserien)			
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. (1)</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; NRSI: nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Suche nach weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche (zVT)

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Pemigatinib (INCB054828) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Keine Einschränkung			
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	Nicht-vergleichend Studien (einarmige Kohortenstudien ohne Vergleichsgruppe), prospektive Planung mit Protokoll	E5	Abweichender Studientyp (z. B. RCT, nicht randomisiert vergleichend, retrospektive Analyse, post hoc Analyse)	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. (1)</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Bezüglich der Publikationssprache und der Studiendauer wurden bei allen Recherchethemen keine Einschränkungen vorgenommen.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA anhand der Studienprotokolle und Studienberichte vorgenommen (12, 14, 15). Die pivotale Studie und der indirekte Vergleich erfüllen die Anforderungen für die Kategorie „Anhaltspunkt“ der Aussagesicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Futibatinib basiert auf der wie geplant abgeschlossenen pivotalen Studie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil) und einem MAIC mit Pemigatinib.

Tabelle 4-7 zeigt eine Übersicht aller für die Gesamtaussage zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Futibatinib relevanten Ergebnisse für die Therapie von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen für die Kategorien Mortalität (4.3.2.3.3.1, 4.3.2.3.5.1.1), Morbidität (4.3.2.3.3.2, 4.3.2.3.3.2.3), gesundheitsbezogene Lebensqualität (4.3.2.3.3.2.4) und Sicherheit (4.3.2.3.3.4).

Tabelle 4-7: Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Futibatinib

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
Mortalität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)		
Gesamtüberleben		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021
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]
Gesamtüberleben MAIC, Futibatinib (Datenschnitt 29.05.2021) versus Pemigatinib		
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	
Morbidität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)		
Objektive Ansprechrate (ORR) – Unabhängige Prüfung		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021
(%), [95 %-KI]	41,7 [32,1; 51,9]	41,7 [32,1; 51,9]
Objektive Ansprechrate (ORR) – Einschätzung des Prüfarztes/lokalen Radiologen		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
(%), [95 %-KI]	36,9 [27,6; 47,0]	37,9 [28,5; 48,0]
Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), Datenschnitt 01.10.2020		
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)	0,0 (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)
Diarrhö (Änderung zu Baseline)	Zyklus 2, MW (SD)	7,10 (26,92)
	Zyklus 4, MW (SD)	5,40 (28,78)
	Zyklus 7, MW (SD)	2,50 (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)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
	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)
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)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
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)
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Änderung zu Baseline), Datenschnitt 01.10.2020	
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)
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)
Lebensqualität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103), Datenschnitt 01.10.2020	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	
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)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
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)
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)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
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)	
Sicherheit FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021
UE	103 (100,0)	103 (100,0)
UE ≥ Grad 3	79 (76,7)	82 (79,6)
SUE	40 (38,8)	42 (40,8)
UE, das zum Behandlungsabbruch führte	8 (7,8)	11 (10,7)
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)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; EoT: Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; NE: Nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.	

Die Wirksamkeit von Futibatinib in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde mit der pivotalen Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil 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 4-7).

Ein indirekter Vergleich mit dem MAIC-Ansatz ergab, dass Futibatinib und Pemigatinib einen vergleichbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Futibatinib zeigte sowohl in der nicht-adjustierten (RMST in Monaten: 18,41) als auch in der adjustierten (RMST in Monaten: 18,65) Analyse einen etwas stärkeren Effekt auf das Gesamtüberleben als Pemigatinib (RMST in Monaten: 17,77) (Tabelle 4-100), wobei die Differenzen statistisch nicht signifikant waren (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 4-7).

Futibatinib zeigte eine bestätigte, von dem unabhängigen Prüfkomitee (IRC) gemäß RECIST Version 1.1 bewertete ORR von 41,7 % (95 %-KI [32,1, 51,9]). Damit wurde das Ziel von 20 % für diesen Endpunkt des Phase 2-Teils von TAS-120-101 übertroffen. Die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29.05.2021 sind mit 41,7 % (95 %-KI [32,1, 51,9]) identisch und bestätigen die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (Tabelle 4-7).

Die Symptomatik wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. 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 (von Baseline bis einschließlich Zyklus 25).

Ebenso wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität, bewertet anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und der Skala „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“, aufrechterhalten (jeweils Datenschnitt 01.10.2020) (Tabelle 4-7).

Das Sicherheitsprofil von Futibatinib ist durch geringgradige UE gekennzeichnet, die mit dem Wirkmechanismus (Hyperphosphatämie, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, gastrointestinale Symptome) und einer Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Krebs (Müdigkeit, trockener Mund und trockene Haut) vereinbar sind. Die Abbruchrate aufgrund von UE war gering (Tabelle 4-7).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 SGB V ist dies gleichbedeutend mit einem nicht belegten Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen zeigt Futibatinib als Monotherapie im Vergleich zur zVT im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bei der Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist?

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung relevante Population umfasst Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Dosierung von Futibatiniib. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung sind 20 mg einmal täglich oral, selbst verabreicht, kontinuierlich an jedem Tag eines 21-tägigen Zyklus (1).

Vergleichstherapie

Am 01.09.2021 hat ein Beratungsgespräch (2021-B-302) nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum oben genannten Anwendungsgebiet stattgefunden (16).

Die zVT für Futibatiniib in dem oben genannten Anwendungsgebiet ist vom G-BA festgelegt worden als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. Dabei wurden vom G-BA folgende geeignete Komparatoren festgelegt (16):

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

Nach einem Update der Recherche zeigte sich, dass die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ aktualisiert wurde (Version 4.0, August 2023). Pemigatinib wird seit 2023 mit Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) und Evidenzlevel 3 mit starkem Konsens von 97 % empfohlen (2021: keine Empfehlung, da erst im Jahr 2021 in Deutschland eingeführt). FOLFOX hat den Empfehlungsgrad 0 (Empfehlung offen) und Evidenzlevel 2 mit einem starken Konsens von 96 % (2021: Konsensbasierte Empfehlung) (17, 18).

Unter Berücksichtigung aller vier in der VerfO zur Bestimmung der zVT genannten Kriterien ist FOLFOX aus Sicht von Taiho Oncology aufgrund

- der fehlenden Zulassung im vorliegenden Indikationsgebiet („Die Wirkstoffe Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.“ (16)),
- des fehlenden Nutzenbewertungsverfahrens und
- der geänderten Leitlinienempfehlung (17, 18)

keine geeignete zVT. Gestützt wird diese Einschätzung durch das Urteil des Bundessozialgerichts BSG Az.: B 3 KR 14/21 R vom 22.02.2023 (19).

In dem vorliegenden Dossier wird daher nur Pemigatinib als zVT im Anwendungsgebiet betrachtet.

Endpunkte

Die Nutzenbewertung wurde auf Basis werttragender patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Folgende Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
 - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Spezifische Verträglichkeit.

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Studientypen

Der Phase 2-Teil der Studie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil) stellt die pivotale Studie für Futibatinib dar. Es handelt sich um eine offene, multizentrische, internationale klinische Studie (Evidenzstufe IV, (14)). Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01.10.2020 und ergänzend die vom 29.05.2021 dargestellt.

Zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Futibatinib im relevanten Anwendungsgebiet wurde aufgrund des einarmigen Studiendesigns der FOENIX-CCA2-Studie ein indirekter Vergleich (Evidenzstufe III, (14)) mit den vorliegenden Studiendaten zu einer Population mit *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement aus der offenen, einarmigen, multizentrischen Studie FIGHT-202 mit der zVT Pemigatinib durchgeführt (20).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Futibatinib herangezogen wurden (Tabelle 4-8 bis Tabelle 4-10), ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im Folgenden dargestellt.

Suche nach RCT (zu bewertendes Arzneimittel (zbAM))

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Futibatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Futibatinib (TAS-120) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pemigatinib	E3	Andere Vergleichsinterventionen	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	E5	Abweichender Studientyp	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel.</p>				

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (zbAM)

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Futibatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Futibatinib (TAS-120) Behandlung mit gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pemigatinib	E3	Andere Vergleichsinterventionen	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	NRSI (vergleichende Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, kontrollierte Vorher-Nachher-Studien, unterbrochene Zeitserien)	E5	Abweichender Studientyp (RCT, nicht-vergleichende, nicht-interventionelle, retrospektive Studien)	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll.</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; NRSI: Nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel.</p>				

Suche nach weiteren Untersuchungen (zbAM)

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Futibatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Futibatinib (TAS-120) Behandlung mit gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pemigatinib	E3	Andere Vergleichsinterventionen	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	Nicht-vergleichende Studien (einarmige Kohortenstudien ohne Vergleichsgruppe), prospektive Planung mit Protokoll	E5	Abweichender Studientyp (z. B. RCT, nicht randomisiert vergleichend, retrospektive Analyse, <i>post hoc</i> Analyse)	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel.</p>				

Bezüglich der Publikationssprache und der Studiendauer wurden bei allen Recherchethemen keine Einschränkungen vorgenommen.

4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Die Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Futibatinib über einen indirekten Vergleich herangezogen wurden (Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-13), ergeben sich aus der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1. Die Suchen wurden eingeschränkt auf Studien, in denen Pemigatinib gemäß Zulassung eingesetzt wurde (21). Pemigatinib ist die einzige medikamentöse zVT, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT geeignet ist (16, 21, 22).

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche (zVT)

Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Pemigatinib (INCB054828) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Keine Einschränkung			
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Abweichender Studientyp (Nicht randomisierte, nicht vergleichende, nicht interventionelle, retrospektive Studien)	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für indirekte Vergleiche (zVT)

Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Pemigatinib (INCB054828) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Keine Einschränkung			

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	NRSI (vergleichende Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, kontrollierte Vorher-Nachher-Studien, unterbrochene Zeitserien)	E5	Abweichender Studientyp (RCT, nicht vergleichende, nicht interventionelle, retrospektive Studien)	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
<p>a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll.</p> <p>Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; NRSI: Nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Suche nach weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche (zVT)

Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Pemigatinib im Anwendungsgebiet anhand des PICO-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Behandlung mit Pemigatinib (INCB054828) gemäß Zulassung	E2	Abweichende Interventionen	A2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Keine Einschränkung			

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	E4	Abweichende Endpunkte	A4
Studientyp	Nicht-vergleichende Studien (einarmige Kohortenstudien ohne Vergleichsgruppe), prospektive Planung mit Protokoll	E5	Abweichender Studientyp (z. B. RCT, nicht randomisiert vergleichend, retrospektive Analyse, post hoc Analyse)	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts), keine Ergebnisse	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung ^a	E7		
a: Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, da laut Fachinformation die Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden soll. Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Bezüglich der Publikationssprache und der Studiendauer wurden bei allen Recherchen keine Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische Literaturrecherche für randomisierte kontrollierte Studien (RCT), nicht randomisierte vergleichende Studien (NRSI) und weitere Untersuchungen mit dem zu

bewertenden Arzneimittel Futibatinib im Anwendungsgebiet wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken sowie die Suchoberfläche optimiert. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE (Suche mit Stand jeweils vom 15.03.2024) wurden über die Suchoberfläche von PubMed und die EMBASE-eigene Syntax abgefragt. Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp RCT wurde ein validierter Filter („The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed or EMBASE“) verwendet (23). Für die Einschränkung auf den Studientyp NRSI wurde ebenfalls ein validierter Filter verwendet (24). Bei der systematischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde kein Studienfilter verwendet.

Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt. In den Cochrane-Datenbanken (Suche mit Stand vom 15.03.2024) wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde nicht vorgenommen.

Weitere Einschränkungen wie z. B. Datum oder Sprache erfolgten nicht. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu finden.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Futibatinib sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt und die Suchen für RCT mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.1.2. Die Ergebnisse der Recherchen nach NRSI finden sich in Abschnitt 4.3.2.2.1.2 und die Ergebnisse der Recherchen nach weiteren Untersuchungen sind unter Abschnitt 4.3.2.3.1.2 zusammengefasst.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Futibatinib hat den Stand vom 15.03.2024. Sie wurde den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie verwendet und an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche angepasst. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu finden und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Für die in Tabelle 4-4 angegebenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Stand vom 15.03.2024 wurde eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt. Zudem wurde die in Anhang 4-B dokumentierte Suche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in 4.2.2.1 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt erfolgte die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstract) bzw. der Studienregistereinträge. Treffer, die jetzt schon eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, bei denen keine eindeutige Relevanzbeurteilung im Rahmen des Titel-/Abstracts-Screenings möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert – sie finden sich in Anhang 4-C. Auf Volltextbasis erfolgte dann die Selektion anhand der als relevant definierten Endpunkte. Alle Selektionen wurden jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Lagen Diskrepanzen in der Bewertung vor, wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgten den Vorgaben der VerFO (14). Die eingeschlossenen Studien wurden auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen, bewertet. In dem Zusammenhang wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

A Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Keine sonstigen Aspekte.

B Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung des Endpunkterhebers

- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte.

Die Ergebnisse der Bewertung der Verzerrungsaspekte sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie basierte auf den durch das TREND-Statement vorgegebenen Standards. Auf Basis der im Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht inklusive Addenda und zusätzlicher Analysen zu findenden Angaben wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert. Die Dokumentation erfolgte in den dafür vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie wurden nach den Vorgaben von TREND ausgefüllt und finden sich in Anhang 4-E.

Für die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie FIGHT-202 wurden die Angaben zum TREND-Statement aus Modul 4A übernommen (25), diese finden sich ebenfalls in Anhang 4-E.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet existiert keine randomisierte kontrollierte Studie mit Futibatinib und der zVT Pemigatinib. Daher wurde im vorliegenden Dossier der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Futibatinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet, d.h. den Ergebnissen der Einzelstudie FOENIX-CCA2 und des MAIC mit Pemigatinib.

Die Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die European Medicines Agency (EMA) beruht auf der pivotalen Studie FOENIX-CCA2 (26).

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika auf Basis des vorliegenden Studienberichts dargestellt. Zu den Charakteristika zählten Angaben zur Demografie, zur Erkrankung sowie zu vorangegangenen Therapien. Folgende Merkmale wurden in FOENIX-CCA2 erhoben:

Demografische Ausgangsmerkmale

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie

- Region
- Ethnische Gruppe
- ECOG Performance Status
- Körpergewicht
- Körpergröße.

Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale

- Zeit seit der Erstdiagnose
- Alter bei Erstdiagnose
- Zeit seit der letzten Progression bis zum Datum der ersten Dosis
- Alter bei der letzten Progression
- Patienten mit Proben zur Bestimmung des *FGFR2*-Status
- Ergebnis der lokalen Analyse (FMI lokal)
- Ergebnis der zentralen Analyse (FMI zentral)
- Ursprung der Probe
- Begleitmedikation.

Krebsspezifische Vortherapien

- Vorherige systemische Krebstherapie
- Vorherige Strahlentherapie.

Patientenrelevante Endpunkte

Der Verfo (5. Kapitel, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) des G-BA entsprechend sollen zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens die patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt werden (14). Die patientenrelevanten Endpunkte sind:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Bewertung der Patientenrelevanz: Todesfälle sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (27). Der G-BA hat die Analyse der Gesamtmortalität als patientenrelevant in der Kategorie Mortalität in der vorliegenden Indikation eingestuft (16).

Validität: Diese ergibt sich daraus, dass das Gesamtüberleben aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit und somit als harter klinischer Endpunkt unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann.

Operationalisierung: Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit in Monaten ab erster Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod jeglicher Ursache.

Morbidität

- Objektive Ansprechrates (ORR)

Bewertung der Patientenrelevanz: Die objektive Ansprechrates steht für das Tumoransprechen, hat bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen einen hohen Stellenwert und wird von der EMA als relevanter Endpunkt erachtet (26).

Validität: Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien v1.1 mittels bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden beurteilt, sodass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studienübergreifend möglich war (28).

Operationalisierung: ORR war definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen der Kategorien komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) basierend auf einer unabhängigen, zentralen radiologischen Prüfung.

- Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Bewertung der Patientenrelevanz: Für den G-BA ist der EORTC QLQ-C30 patientenrelevant (16).

Validität: Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der Krankheitssymptomatik mit Symptomskalen (und der Lebensqualität mit Funktionsskalen, s.u.) bei Krebspatientinnen und -patienten. Die Reliabilität mit einem Cronbach's alpha Koeffizienten $> 0,70$ und die Validität wurden nachgewiesen (29).

Operationalisierung: Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 gemessen.

- EQ-5D VAS (Visuelle Analogskala)

Bewertung der Patientenrelevanz: Die Patientenrelevanz ergibt sich aus der direkten Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst. Es ist ein vom G-BA akzeptierter patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (16).

Validität: Es handelt sich um ein validiertes Instrument. Nach Pickard *et al.* (2007) liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung zwischen 7 oder 10 Punkten (30). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde davon ausgegangen, dass eine Veränderung der EQ-5D VAS von mindestens 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutete.

Operationalisierung: Mit der EQ-5D VAS wird der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand des Patienten auf einer vertikalen visuellen Analogskala erfasst, wobei "der beste vorstellbare Gesundheitszustand" mit 100 und "der schlechteste vorstellbare Gesundheitszustand" mit 0 angegeben wird. Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Die weiteren Endpunkte in der Kategorie Morbidität (Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate (DCR) und progressionsfreies Überleben (PFS)) wurden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)

Bewertung der Patientenrelevanz: Für den G-BA ist der EORTC QLQ-C30 patientenrelevant (16).

Validität: Die Ausführungen zur Validität der Krankheitssymptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) gelten hier ebenso.

Operationalisierung: Die fünf Funktionsskalen dienen der Bewertung von physischer Funktion, Rollenfunktion, kognitiver Funktion, emotionaler Funktion und sozialer Funktion. Eine Einzelskala erfasst den globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität.

Sicherheit

- Generelle Verträglichkeit in Form von Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE (SUE), Behandlungsabbrüchen wegen UE
- Spezifische Verträglichkeit in Form von UE von besonderem Interesse (AESI)

Bewertung der Patientenrelevanz: UE sind für Betroffene direkt erfahrbar und nach AM-NutzenV patientenrelevant (27).

Validität: UE wurden auf Basis internationaler Standards erhoben und dokumentiert.

Operationalisierung: Ein UE umfasst jegliches unerwünschte, medizinische Ereignis, das nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftrat und nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Verwendung des Studienmedikaments stand.

AESI (Hepatotoxizität, Hyperphosphatämie, Nagelerkrankungen, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Ausschlag, Netzhauterkrankungen) waren in einer Liste bevorzugter Begriffe zusammengefasst, die spezifische Kategorien und/oder Subkategorien unterschied. Diese Kategorien und Subkategorien waren nach MedDRA definiert unter Verwendung der zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Liste. Änderungen konnten bei Erscheinen einer neuen Version von MedDRA vorgenommen werden.

Statistische Analysen

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte in FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil basierten auf der Wirksamkeitspopulation, die alle Patientinnen und Patienten mit CCA und bestätigter *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement umfasste, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten.

Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit basierten auf der Sicherheitspopulation mit allen Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten.

Alle kategorialen Daten (binäre und ordinale) wurden in Form von Häufigkeitsangaben und Prozentzahlen der Patienten zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Angabe der Anzahl nicht fehlender Beobachtungen (n), dem Mittelwert (MW), der Standardabweichung (SD), dem Median, dem Minimum und Maximum zusammengefasst. Für die Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse) wurde die Anzahl der Ereignisse und Zensierungen angegeben. Alle Schätzungen enthielten eine Punktschätzung und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall (KI). KI für Binomialverteilungen und ORR wurden mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet und für Ereigniszeitanalysen mit der Greenwood-Formel für Varianzableitung und mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion $S(t)$ berechnet. Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das Gesamtüberleben und den zugehörigen KI wurden mit der Log-Log-Transformation berechnet.

Alle Analysen wurden mit dem Statistik-Softwarepaket SAS[®], Version 9.3 oder neuer, durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

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

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für den primären Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) in FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

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

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

- ORR nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder einer lokalen Radiologin bzw. Radiologen
- ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüferkomitees und nach Einschätzung des Prüferarztes oder eines lokalen Radiologen für die Per-Protocol-Population
- ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüferkomitees für Patienten mit Dosismodifikationen (Dosisreduktion und/oder -unterbrechung).

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde für die adjustierte Cox MAIC Modell-Analyse eine Sensitivitätsanalyse unter Einbezug der Kovariate Ethnie (Kaukasier vs. Andere) durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im Statistischen Analyseplan von FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil waren für den primären Endpunkt (ORR nach IRC) folgende Subgruppen präspezifiziert (31):

- Alter: < 65 Jahre, \geq 65 Jahre
- Geschlecht: männlich, weiblich
- Ethnie: Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Andere
- Region: Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum (ohne Japan), Japan
- ECOG-Baseline-Wert: 0 oder 1
- Vorhergehende systemische Therapie: Erstlinie, Zweitlinie, \geq Drittlinie oder Therapie für fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung
- Vorhergehende chirurgische Behandlung des Primärtumors: ja, nein
- Vorhergehende (neo-) adjuvante Behandlung: ja, nein
- FGFR-Status.

FGFR-Status: Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement

Die Analyse von *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement für Patientinnen und Patienten der Wirksamkeitspopulation erfolgte auf Basis von Gewebeproben oder Flüssigproben wie im Folgenden beschrieben:

- Formalin-fixierte und Paraffin-eingebettete Tumorproben (FFPE) der zentralen oder lokalen FMI-Labore bzw. lokale Untersuchung mit anderen Tests (mittels NGS oder FISH), jeweils mit Laborbericht.
- Kommerzieller FMI Assay FICDx Test ohne das dem Sponsor ein Laborbericht vorlag. Es erfolgte eine elektronische Datenerfassung durch den Prüfarzt.
- Zellfreie DNA-Proben mittels NGS (kommerzieller FMI Biopsy Assay oder anderer lokaler Assay) mit Laborbericht.

Für Subgruppenanalysen wurden nur die Daten von Patientinnen und Patienten mit FFPE verwendet, die mit Assays von FMI analysiert wurden und für die Laborberichte vorlagen (31).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und des Zusatznutzens von Futibatinib erfolgte basierend auf der pivotalen Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil, die die Zielpopulation im Anwendungsgebiet einschloss und auf der die Zulassung basiert, sowie einem indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pemigatinib.

Bei FOENIX-CCA2 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, internationale klinische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Futibatinib. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war in Übereinstimmung mit der Leitlinie der EMA ein einarmiges Design akzeptabel (32).

Begründung für die Auswahl des Komparators

Als Komparator für den indirekten Vergleich wurde die vom G-BA festgelegte zVT Pemigatinib gewählt (16).

Spezifikation des statistischen Modells

Bei dem MAIC handelt es sich um ein statistisches Verfahren, das bei Fehlen einer direkt vergleichenden Studie einen indirekten Vergleich zwischen der Studienmedikation und der Vergleichstherapie ermöglicht, auch wenn kein Brückenkomparator zur Verfügung steht (33). Grundlage eines MAIC ist ein Matching der zu vergleichenden Studienpopulationen in Bezug auf relevante patienten- und krankheitsspezifische Ausgangscharakteristika. Dazu werden individuelle Patientendaten (IPD) aus der Studie mit der Studienmedikation gewichtet und so

an die aggregierten Daten der Studie mit der Vergleichstherapie angeglichen. Die Ergebnisse zur Studie mit der Studienmedikation werden auf Basis dieser Adjustierung neu berechnet und können schließlich mit den Ergebnissen der Vergleichstherapie verglichen werden.

Für die Studienmedikation Futibatinib lagen aus FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil, IPD vor und für die Vergleichstherapie Pemigatinib aggregierte Daten aus FIGHT-202. Um Verzerrungen zu vermeiden, wurde mittels der Propensity-Score-Methode eine Störgrößen (Confounder)-Adjustierung und damit eine Populationsanpassung vorgenommen. Für die IPD-Studienpopulation aus FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil wurden dazu die IPD gewichtet. Diese Gewichte wurden dann auf jedes Futibatinib-Patientenergebnis angewandt und waren so mit der Pemigatinib-Population vergleichbar. Der MAIC wurde gemäß den Kriterien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) durchgeführt (NICE DSU TSD 18, (34)). Zusätzlich wurden zum Vergleich mit den adjustierten Ergebnissen auch die nicht-adjustierten Vergleiche berechnet, um den Effekt ohne Kovariatenanpassung zu zeigen.

Für Pemigatinib lagen keine IPD vor. Aus den Kaplan-Meier-Kurven wurden durch Digitalisierung aggregierte IPD („Pseudo-IPD“) generiert. Die Daten aus diesen Kurven wurden mit Hilfe einer Standardsoftware (Engauge Digitizer [Version 12.1]) extrahiert. Die extrahierten Kurvendaten umfassten die Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf sowie die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Risikopatientinnen und -patienten. Um aus diesen Daten die Pseudo-IPD zu generieren, wurden der Guyot-Algorithmus und der dazugehörige R-Code verwendet (35). Die Pseudo-IPD der einzelnen Studien/Ergebnisse wurden dann mit den entsprechenden Daten aus FOENIX-CCA2 verglichen.

Nachfolgend werden die Schritte des MAIC dargestellt (36):

Systematische Literaturrecherche

Die hier im Modul dargestellten SLR erfolgten zusätzlich zu der im Bericht aufgeführten Suche zum indirekten Vergleich, um die Aktualität der Ergebnisse zu prüfen. Die SLR entsprachen den methodischen Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA und wurden in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library sowie weiteren Datenbanken durchgeführt (37).

Das im Bericht definierte Ziel war es, Daten zur klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von FGFR-Inhibitoren bei der Behandlung von inoperablem oder metastasiertem CCA zu identifizieren (36). Das Protokoll entsprach der PRISMA-Checkliste für Protokolle (38, 39) und der SLR-Bericht dem PRISMA-Berichtsstandard (40). Das SLR-Protokoll wurde prospektiv in der PROSPERO-Datenbank registriert (Registrierungsnummer: CRD42022337257; (41)).

Die Auswahlkriterien der aktuellen Suchen finden sich in Anhang A und die Methodik zur Studiensuche und -auswahl sowie Datenextraktion in Anhang B des Berichts. Die Suchstrategien für EMBASE, Ovid MEDLINE und die Cochrane Library finden sich in Anhang C des Berichts. Zusätzlich wurde eine Suche nach klinischen Studien in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) Registry (<https://www.isrctn.com/>)
- Clinicaltrialsregister.eu (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>).

Bei der Aktualisierung der Suchen wurden weitere, für das vorliegende Dossier relevanten Studiendatenbanken zusätzlich durchsucht (s. Anhang 4-B).

Auswahl und Anpassung der Ausgangscharakteristika

Die Adjustierung von patienten- oder krankheitsspezifischen Charakteristika, von denen angenommen wurde, dass sie die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte beeinflussten, ist der zentrale Aspekt eines MAIC. Solche Charakteristika werden als Effektmodifikatoren bzw. prognostische Faktoren bezeichnet. Beispiele sind das Alter oder das Krankheitsstadium zu Studienbeginn. In Absprache mit dem NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) und auf Basis einer Expertenbefragung wurden folgende Charakteristika als relevant identifiziert:

- FGFR-Status
- Alter
- Geschlecht
- CCA-Subtyp
- ECOG PS 0-1 (Baseline-Wert)
- Albumin < 35 g/l (Baseline-Wert)
- Vorherige systemische Therapielinien bei fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung.

Das Prinzip der Adjustierung bestand zunächst darin, für jede einzelne Patientin bzw. jeden einzelnen Patienten der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (Studie auf IPD-Ebene) einen neuen Gewichtungsfaktor basierend auf den individuellen Merkmalen zu berechnen. Daraufhin erfolgte ein Angleich der nun so gewichteten Studienpopulation bezüglich der selektierten Ausgangscharakteristika an die Patientinnen und Patienten aus der Studie mit aggregierten Daten (FIGHT-202). Für eine einzelne Patientin bzw. einen einzelnen Patienten berechnete sich der Gewichtungsfaktor wie folgt:

$$\text{Rescaled weight}_i = \frac{\text{weight}_i}{\sum_{i=1}^n \text{weight}_i} \times N$$

i ist ein einzelner Patient, in FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil beträgt die Anzahl der Patienten $N = 103$.

Anhand von Histogrammen wurden die Gewichtungsfaktoren daraufhin untersucht, ob einzelne Patientinnen und Patienten in der Analyse über- oder unterrepräsentiert waren. Ein Gewichtungsfaktor > 1 bedeutet, dass eine Patientin bzw. ein Patient in der neu gewichteten Stichprobe mehr Gewicht hatte, als in der ursprünglichen Stichprobe und ein Gewichtungsfaktor < 1 bedeutete, dass eine Patientin bzw. ein Patient weniger Gewicht hatte

als zuvor (36). Die potenzielle Stabilität der Schätzungen wurde zudem durch die Berechnung des effektiven Stichprobenumfangs (ESS) dargestellt. Bei einer gewichteten Schätzung ist der ESS die Anzahl einzelner, nicht-gewichteter Patientinnen und Patienten, die erforderlich wären, um eine Schätzung mit der gleichen Genauigkeit wie die gewichtete Stichprobenschätzung zu erhalten. Der ESS wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Effective sample size (ESS)} = \frac{(\sum_{i=1}^n \text{weight}_i)^2}{\sum_{i=1}^n \text{weight}_i^2}$$

Ein kleiner ESS ist ein Hinweis darauf, dass die Gewichte aufgrund einer fehlenden Überlappung der Populationen zwischen den Studien sehr variabel sind und dass die Schätzung möglicherweise instabil ist (36).

Art der Prüfung der Proportional-Hazards-Annahme

Für die Durchführung der Time-to-Event-Analysen wurde ein semiparametrisches Cox-Regressionsmodell gewählt, das als Proportional-Hazards-Modell spezifiziert wurde und die Schätzung des Hazard Ratios (HR) erlaubte. Die Gültigkeit der Proportional-Hazards-Annahme wurde durch eine visuelle Überprüfung der kumulativen Hazard-Diagramme sowie durch den Schoenfeld-Global-Test geprüft. Der zweite Ansatz sollte nachweisen, dass das relative Risiko einer Progression im Laufe der Zeit nicht konstant war. Die Ablehnung der Nullhypothese einer Nullsteigung wies auf eine Abweichung von der Proportional-Hazards-Annahme hin (Ergebnis ist signifikant, $p < 0,05$) (36).

Weitere statistische Analysen

In Fällen, in denen die Proportional-Hazards-Annahme nicht zutraf, konnten keine Hazard-Ratios berechnet werden. In solchen Fällen wurden Restricted mean survival time (RMST) Analysen durchgeführt. Dazu wurde die `akm.rmst`-Funktion aus Conner *et al.* (2019) verwendet (42). Konfidenzintervalle wurden mittels Bootstrap-Schätzer berechnet. Alle statistischen Analysen wurden mit R, Version 4.1.2, durchgeführt (36).

Voraussetzung für die MAIC-Analyse war die Extraktion der Ergebnisse aus den Kaplan-Meier-Kurven aus FIGHT-202 mittels der Engauge Digitizer Software [Version 12.1]. Die extrahierten Kurvendaten umfassten die Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf sowie die Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Risiko. Um aus diesen Daten sogenannte Pseudo-IPD zu generieren, wurden der Guyot-Algorithmus und der dazugehörige R-Code verwendet (35).

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde für die adjustierte Cox MAIC Modell-Analyse eine Sensitivitätsanalyse unter Einbezug der Kovariate Ethnie (Kaukasier vs. Andere) durchgeführt (36).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TAS-120-301 (FOENIX-CCA3)	nein	ja	laufend (nicht rekrutierend)	Nicht zutreffend (wird eingestellt)	Futibatinib Monotherapie: 20 mg, oral, QD, selbst verabreicht, kontinuierlich an jedem Tag eines 21-tägigen Zyklus Cisplatin/Gemcitabin: Cisplatin 25 mg/m ² i.v. plus Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Zyklus
TAS-120-205	nein	ja	rekrutierend	Juni 2026	Futibatinib Monotherapie: 20 mg und 16 mg, oral, QD, selbst verabreicht, kontinuierlich an jedem Tag eines 21-tägigen Zyklus
Abkürzungen: i.v.: Intravenös; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; QD: Einmal täglich Quelle: (43, 44)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-14 haben den Stand vom 15.03.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TAS-120-301 (FOENIX-CCA3)	A1 (abweichende Population, Erstlinientherapie, laufend)
TAS-120-205	A6 (keine Ergebnisse)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

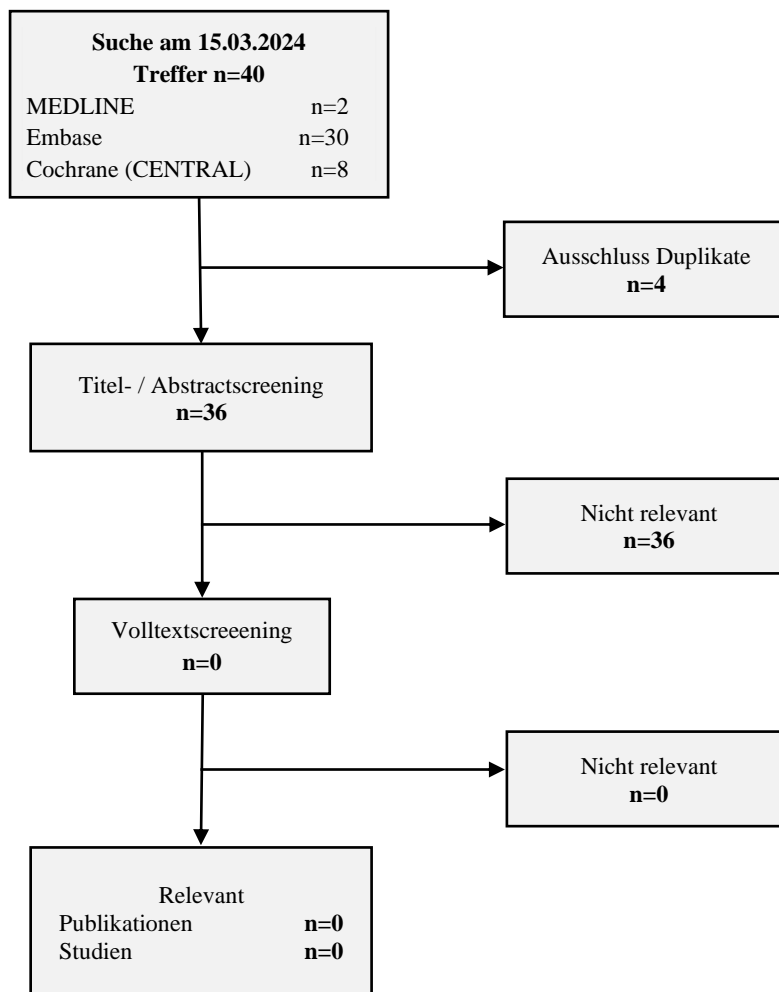


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Futibatinib (zbAM)

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Futibatinib in der Indikation Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, hat in den drei beschriebenen Datenbanken den Stand vom 15.03.2024. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 40 Treffer. Nach Ausschluss von vier Duplikaten wurden die verbliebenen 36 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 1) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2.1 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Es konnten keine für das vorliegende Dossier relevanten RCT mit Futibatinib identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Recherchen in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken für RCT mit Futibatinib (zbAM) lieferten keine für das vorliegende Dossier relevanten Ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-16 haben den Stand vom 15.03.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]
Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA für RCT mit Futibatinib (zbAM) lieferte keine für das vorliegende Dossier relevanten Ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-17 haben den Stand vom 15.03.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-28 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

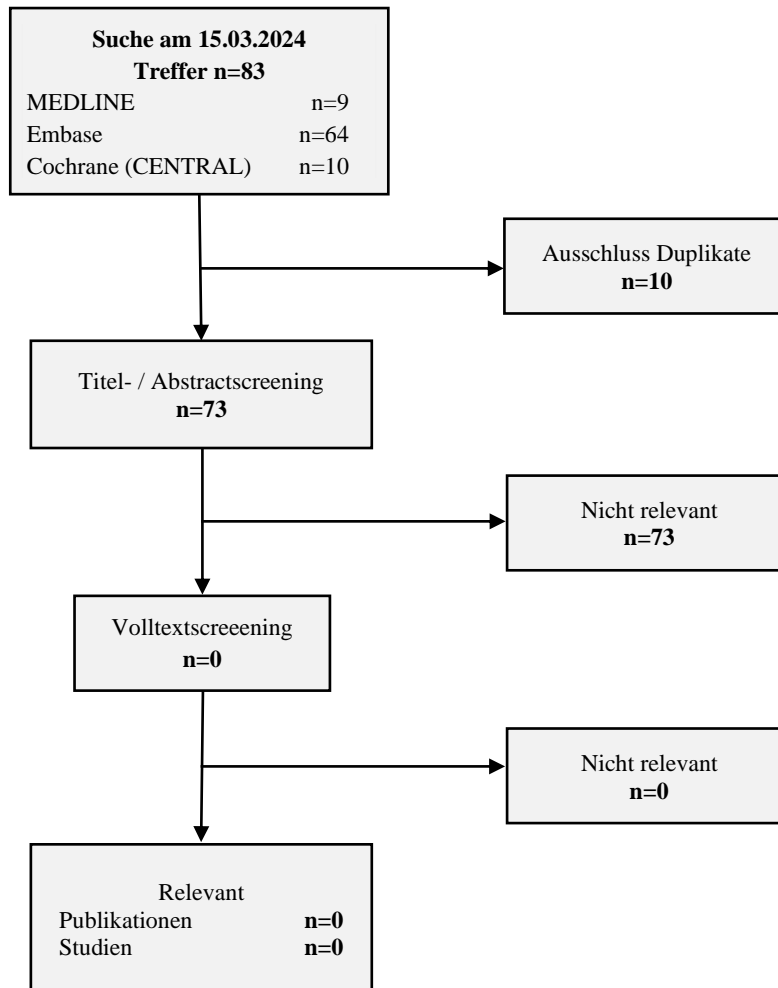


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Pemigatinib für indirekte Vergleiche in der Indikation Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, hat in den drei beschriebenen Datenbanken den Stand vom 15.03.2024. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 83 Treffer. Nach Ausschluss von zehn Duplikaten wurden die verbliebenen 73 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 3) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Es konnten keine RCT für indirekte Vergleiche mit Pemigatinib identifiziert werden.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Recherchen in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken für RCT mit Pemigatinib (zVT) lieferten keine relevanten Ergebnisse.

Die Recherchen wurden am 15.03.2024 durchgeführt.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA für RCT mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Die Recherche wurde am 15.03.2024 durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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

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

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

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

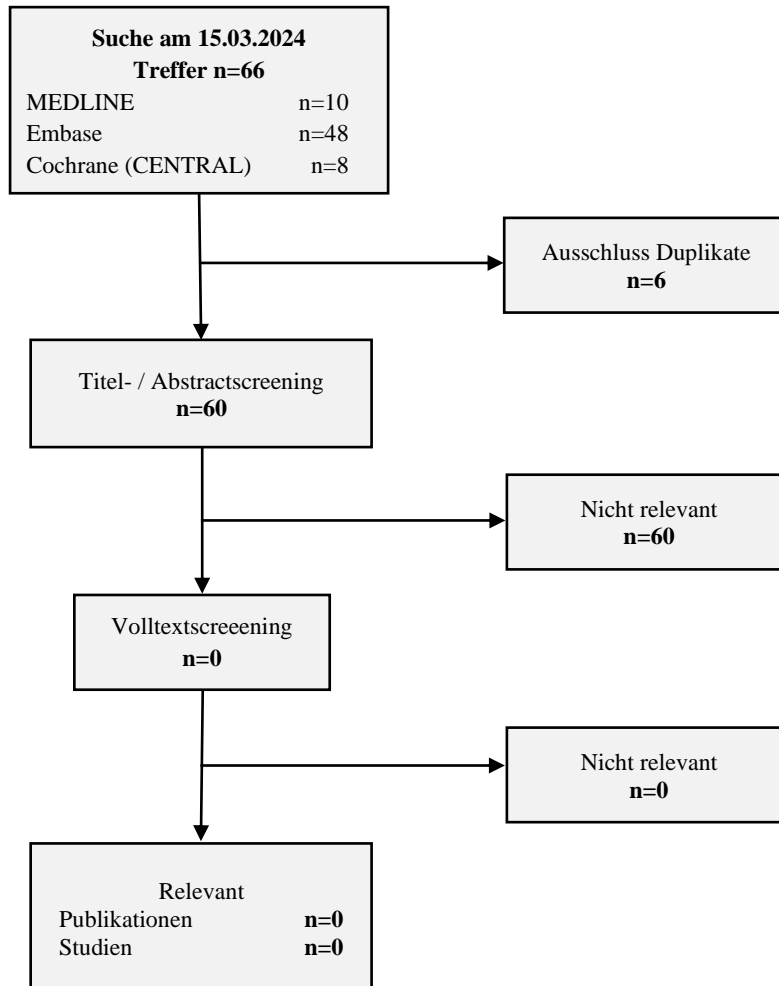


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Futibatinib (zbAM)

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von nicht randomisierten vergleichenden Studien zu Futibatinib in der Indikation Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, hat in den drei beschriebenen Datenbanken den Stand vom 15.03.2024. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 66 Treffer. Nach Ausschluss von sechs Duplikaten wurden die verbliebenen 60 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 4) unterzogen, in dem

sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2.1 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Es konnten keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Futibatinib identifiziert werden.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Recherchen in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Futibatinib (zbAM) lieferten keine relevanten Ergebnisse.

Die Recherchen wurden am 15.03.2024 durchgeführt.

4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Futibatinib (zbAM) lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Die Recherche wurden am 15.03.2024 durchgeführt.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem

zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2)	ja	ja	abgeschlossen	Datenschnitt Phase 1 (Dosis-Eskalation): 12. Juli 2019 Datenschnitt Phase 1 (Expansion): 30. Juni 2019 Datenschnitt Phase 2: 01.10.2020 Datenschnitt Phase 2: 29.05.2021	Phase 1-Teil: Dosis- Eskalation und Expansion Phase 2-Teil: Futibatinib Monotherapie, 20 mg, oral, QD, selbst verabreicht, kontinuierlich an jedem Tag eines 21- tägigen Zyklus
TAS-120-401 (FOENIX-CCA4) (Expanded Access)	nein	ja	laufend	Keine Angabe	Futibatinib Monotherapie, 20 mg, oral, QD, selbst verabreicht, kontinuierlich an jedem Tag eines 21- tägigen Zyklus
Abkürzungen: mg: Milligramm; QD: Einmal täglich Quellen: (12, 13, 45, 46)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-38 haben den Stand vom 15.03.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-38 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TAS-120-401	A6 (Expanded Access Study, keine Ergebnisse)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

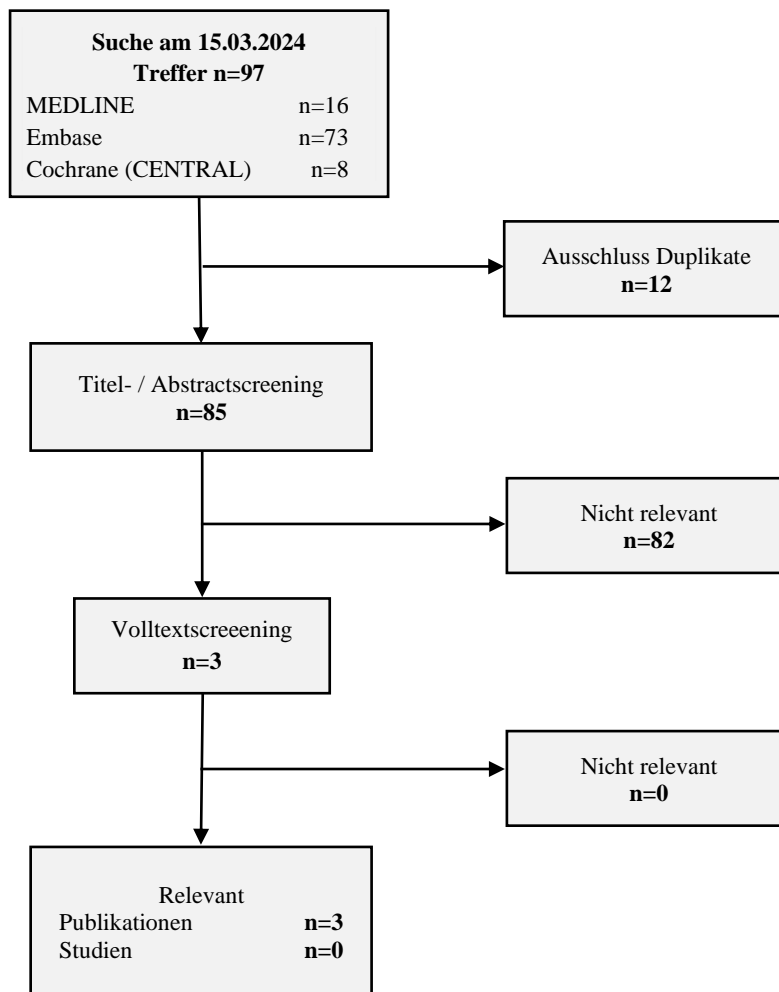
Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Futibatinib

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen zu Futibatinib in der vorliegenden Indikation hat in den drei beschriebenen Datenbanken den Stand vom 15.03.2024. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 97 Treffer. Nach Ausschluss von zwölf Duplikaten wurden die verbliebenen 85 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 4) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2.1 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Es wurden 82 Treffer als nicht relevant eingestuft und die verbliebenen Publikationen im Volltext analysiert. Dies führte insgesamt zur Identifizierung von drei relevanten Publikationen.

Bei den als relevant eingestuften Treffern handelt es sich um die Publikationen von Bahleda *et al.*, 2020 (47) und Meric-Bernstamm *et al.*, 2022 (8) zum Phase 1-Teil der pivotalen Studien

TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Teil 1) und von Goyal *et al.*, 2023 (10) zum Phase 2-Teil. Dargestellt sind Ergebnisse des Phase 2-Teils sowie Ergebnisse des Phase 1-Teils unter Berücksichtigung einer zulassungsrelevanten Subpopulation. Letztere werden im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv dargestellt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Futibatinib (zbAM)

Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2)	ClinicalTrials.gov (48) EU Clinical Trials Register (49) WHO ICTRP Search Portal (50) PharmNet.Bund Clinical (51)	ja	ja (8, 10, 47)	abgeschlossen
TAS-120-401 (FOENIX-CCA4)	ClinicalTrials.gov (46)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Abkürzung: zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

Die Informationen in Tabelle 4-40 haben den Stand vom 15.03.2024.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA für weitere Untersuchungen mit Futibatinib (zbAM) lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Die Recherche wurden am 15.03.2024 durchgeführt.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2)	ja	ja	nein	ja (12, 13)	ja (48–51)	ja (8, 10, 47)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.6 Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Futibatiniib

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	Offene, nicht randomisierte, einarmige Studie der Phase 2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, irresektablen und/oder metastasierten iCCA mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder -Rearrangement, die nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Therapie progredient waren Messbare Erkrankung nach RECIST Version 1.1 für solide Tumore	Futibatiniib Monotherapie, 20 mg, 1x täglich, oral, selbst verabreicht, kontinuierlich an jedem Tag eines 21-tägigen Zyklus Eingeschlossen: N = 103 Wirksamkeitspopulation (ITT): N = 103 Sicherheitspopulation: N = 103 Per-Protocol-Population: N = 100 PRO Population: N = 92 PK Population: N = 100	Behandlung in 21-tägigen Zyklen ohne Pause zwischen den Zyklen bis zum Behandlungsende (EoT), begründet durch erstes dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung, inakzeptabler Nebenwirkungen oder Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, Schwangerschaft oder Patientenwunsch oder bis zum Tod beliebiger Ursache Nachbeobachtung (Survival Follow-up) bis zu 18 Monate nach Einschluss des letzten Patienten Sicherheits-Follow-up von 30 Tagen. Beginn der Studie:	48 Zentren in Australien, Kanada, Deutschland, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Hongkong, Italien, Japan, Korea, der Niederlande, Taiwan und in den USA	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrates (ORR) nach RECIST v1.1 Leitlinien definiert als Anteil Patienten mit einem besten Ansprechen der Kategorien komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) basierend auf einer unabhängigen, zentralen radiologischen Prüfung Sekundäre Endpunkte: • Dauer des Ansprechens: Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung (PD) oder Tod beliebiger Ursache • Krankheitskontrollrate (DCR): Anteil Patienten mit objektivem Nachweis einer CR, PR oder stabilen Erkrankung (SD)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				21.07.2014 Erster Datenschnitt Phase 2: 01.10.2020 Zweiter Datenschnitt Phase 2: 29.05.2021	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS): Zeit von der Gabe der ersten Dosis bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod beliebiger Ursachen, je nachdem, was zuerst eintrat • Gesamtüberleben (OS): Zeit in Monaten ab erster Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod jeglicher Ursache • Patient-Reported-Outcome (PRO): EQ-5D-3L inkl. VAS, EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) <p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) • Art und Häufigkeit schwerwiegender UE 	

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	(Zahl der randomisierten Patienten)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		(SUE) • Abbrüche wegen UE • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)
<p>Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CR: Komplettes Ansprechen; FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; mg: Milligramm; N = Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrare; PD: Progressive Erkrankung; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Futibatinib Studienbericht, (12, 13); ITC Final Report (36)</p>						

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Studie mit Futibatinib (zbAM)		
FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	Wirkstoff: Futibatinib 20 mg/Tag	<ol style="list-style-type: none"> 1. Studienbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten erhielten 20 mg Futibatinib (Tabletten mit je 4 mg Wirkstoff), oral, QD 2. Erforderliche Begleitmedikationen: <ul style="list-style-type: none"> • Geeignete Methoden zur Kontrazeption. 3. Zulässige Begleitmedikationen: <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate • Denosumab • Gleichzeitige Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom mit GnRH- oder LH-RH-Agonisten • Nicht-Enzym-induzierende Antikonvulsiva wie: Gabapentin (Neurontin), Lamotrigin (Lamictal) und Levetiracetam (Keppra) • Steroide für Patienten mit primärem Hirntumor oder Hirnmetastasen • Lokale oder regionale palliative Kryotherapie oder Bestrahlung, z. B. bei Knochenschmerzen oder palliative Chirurgie • Bestrahlung zur Behandlung von Hirnmetastasen, Therapie zur Behandlung von Knochenmetastasen oder lokoregionäre Therapie (z. B. lokale Ablation, TACE, SIRT) oder arterielle Infusionschemotherapie, wenn indiziert • Hämatologische Begleittherapie, wenn medizinisch indiziert (z. B. Bluttransfusionen, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Erythropoetin-stimulierende Mittel) • Prophylaktische Behandlung von Diarrhöen • Antiemetika • Management von Hyperphosphatämie. 4. Nichtzulässige Begleitmedikationen und Therapien <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere Therapie in der klinischen Prüfung • Andere Krebstherapie inklusive Chemotherapie, Immuntherapie,

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
		Biomodulation (biological response modifiers) oder antineoplastische endokrine Therapie.
<p>Abkürzungen: G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LH-RH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; mg: Milligramm; QD: Einmal täglich; SIRT: Selektive interne Radiotherapie; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel.</p> <p>Quelle: (12)</p>		

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (Sicherheitspopulation) der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103)
Demografische Ausgangsmerkmale	
Alter (Jahre)	
N	103
Mittelwert (SD)	55,7 (12,23)
Median (Min; Max)	58,0 (22; 79)
Altersgruppen, n (%)	
< 65 Jahre	80 (77,7)
≥ 65 Jahre	23 (22,3)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	45 (43,7)
Weiblich	58 (56,3)
Ethnie, n (%)	
Kaukasier	51 (49,5)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	8 (7,8)
Asiaten/Orientalen	30 (29,1)
Native Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (1,0)
Unbekannt	13 (12,6)
Region, n (%)	

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103)
Nordamerika	47 (45,6)
Europa	28 (27,2)
Asien/Pazifik	14 (13,6)
Japan	14 (13,6)
Rest der Welt	
Ethnische Gruppe, n (%)	
Hispanisch oder Latino	2 (1,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	89 (86,4)
Unbekannt	12 (11,7)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	48 (46,6)
1	55 (53,4)
Körpergewicht (kg)	
n	103
Mittelwert (SD)	73,9 (20,9)
Median (Min; Max)	69,8 (43,3; 151,8)
Körpergröße (cm)	
n	101
Mittelwert (SD)	166,8 (8,8)
Median (Min; Max)	166,0 (152,0; 190,0)
Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale	
Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)	
n	103
Mittelwert (SD)	17,46 (13,12)
Median (Min; Max)	12,7 (2,0; 61,4)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	
n	90
Mittelwert (SD)	55,2 (11,8)

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103)
Median (Min; Max)	57,5 (21,0; 78,0)
Zeit seit der letzten Progression (Monate) bis zum Datum der ersten Dosis	
n	100
Mittelwert (SD)	2,8 (4,4)
Median (Min; Max)	1,5 (0,2; 28,3)
Alter bei der letzten Progression (Jahre)	
n	87
Mittelwert (SD)	56,5 (11,7)
Median (Min; Max)	60,0 (22,0; 78,0)
Lokalisation des Primärtumors	
n	103
Intrahepatisch	103 (100,0)
Andere	0
Patienten mit Proben zur Bestimmung des FGFR2-Status, n (%)	103 (100,0)
FGFR2-Status ^a	
FGFR2-Fusion	80 (77,7)
FGFR2-Rearrangement	23 (22,3)
Ergebnis der lokalen Analyse (FMI lokal)	
FGFR2-Fusion	23 (22,3)
FGFR2-Rearrangement	2 (1,9)
Ergebnis der zentralen Analyse (FMI zentral)	
FGFR2-Fusion	49 (47,6)
FGFR2-Rearrangement	19 (18,4)
Ursprung der Probe ^b	
Primärtumor	55 (53,4)
Metastase	44 (42,7)
Flüssigprobe	4 (3,9)

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

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103)
NA	1 (1,0)
Anzahl Patienten mit mind. 1 Begleitmedikation, n (%)	103 (100,0)
Patienten mit Einnahme von Begleitmedikationen	96 (93,2)
Sevelamer	66 (64,1)
Lanthanarbonat	27 (26,2)
Analgetika	76 (73,8)
Paracetamol	56 (54,4)
Oxycodon	18 (17,5)
Medikamente gegen säurebedingte Störungen	64 (62,1)
Omeprazol	20 (19,4)
Medikamente gegen Verstopfung	55 (53,4)
Sennosid A+B	16 (15,5)
Diuretika	48 (46,6)
Acetazolamid	30 (29,1)
Furosemid	16 (15,5)
Blutersatzstoffe und Perfusionslösungen	41 (39,8)
Natriumchlorid	23 (22,3)
Antiemetika and Mittel gegen Übelkeit	39 (37,9)
Ondansetron	27 (26,2)
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte	38 (36,9)
Ibuprofen	16 (15,5)
<p>a: Der finale FGFR2-Status wurde abgeleitet aus den Ergebnissen der Analysen des zentralen FMI-Labors, des lokalen FMI-Labors und lokalen Labors (vorrangig in dieser Reihenfolge).</p> <p>b: Für einen Patienten lag eine Flüssigprobe und eine Gewebeprobe vor.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; FMI: Foundation Medicine, Inc.; Min: Minimum; Max: Maximum; N/n: Anzahl der Patienten; NA: Nicht erhoben; SD: Standardabweichung</p> <p>Quellen: Futibatinib Studienbericht: Tabellen 14b.1.5.1, 14b.1.6.1, 14b.1.7.1, 14b.1.11.1 (12)</p>	

Tabelle 4-45: Vorherige systemische Krebstherapien (Sicherheitspopulation) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) n (%)
Anzahl Patienten mit mind. 1 vorherigen systemischen Krebstherapie, n (%)	103 (100,0)
Systemtherapie	
Neoadjuvant	4 (3,9)
Adjuvant	14 (13,6)
Fortgeschritten	101 (98,1)
Erhaltung	3 (2,9)
Anzahl Therapieregime	
1	48 (46,6)
2	31 (30,1)
≥ 3	24 (23,3)
Zeit von der letzten Krebstherapie bis zur ersten Dosis Futibatinib (in Monaten)	
N	103
Mittelwert (SD)	3,0 (3,5)
Median (Min; Max)	1,5 (0,1; 22,5)
Bestes Ansprechen	
Vollständiges Ansprechen	2 (1,9)
Partielles Ansprechen	18 (17,5)
Stabile Erkrankung	35 (34,0)
Progression	34 (33,0)
Nicht evaluierbar	2 (1,9)
Unbekannt	12 (11,7)
Abkürzungen: Min: Minimum; Max: Maximum; N, n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabelle 14b.1.10.1 (12)	

Tabelle 4-46: Vorherige Strahlentherapie (Sicherheitspopulation) – weitere Untersuchungen mit Futibatiniib

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103)
Anzahl Patienten mit mind. 1 vorheriger Strahlentherapie für die Primärerkrankung, n (%)	28 (27,2)
Ziel der Strahlentherapie	
Therapeutisch	10 (9,7)
Palliativ	17 (16,5)
Nicht anwendbar	2 (1,9)
Lokalisation der Strahlentherapie	
Gallenwege	2 (1,9)
Knochen	8 (7,8)
Gehirn	1 (1,0)
Leber	15 (14,6)
Lunge	2 (1,9)
Lymphknoten	1 (1,0)
Prostata	1 (1,0)
Andere	7 (6,8)
Dauer der Strahlentherapie (in Monaten)	
n	28
Mittelwert (SD)	1,06 (1,41)
Median (Min; Max)	0,87 (0,00; 7,20)
Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur ersten Dosis Futibatiniib (in Monaten)	
n	28
Mittelwert (SD)	10,78 (10,73)
Median (Min; Max)	6,42 (0,50; 35,50)
Abkürzungen: Min: Minimum; Max: Maximum; N, n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung	
Quelle: Futibatiniib Studienbericht: Tabelle 14b.1.8.1 (12)	

Tabelle 4-47: Charakterisierung der PRO Populationen der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil PRO Population (N = 92)
Demografische Ausgangsmerkmale	
Alter (Jahre)	
n	92
Mittelwert (SD)	55,6 (12,3)
Median (Min; Max)	58,0 (22; 78)
Altersgruppen, n (%)	
< 65 Jahre	71 (77,2)
≥ 65 Jahre	21 (22,8)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	40 (43,5)
Weiblich	52 (56,5)
Ethnie, n (%)	
Kaukasier	43 (46,7)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	7 (7,6)
Asiaten/Orientalen	29 (31,5)
Amerikanische Indianer oder Native Alaskas	0
Native Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (1,1)
Andere	0
Unbekannt	12 (13,0)
Region, n (%)	
Nordamerika	39 (42,4)
Europa	25 (27,2)
Asien/Pazifik	14 (15,2)
Japan	14 (15,2)
Ethnische Gruppe, n (%)	
Hispanisch oder Latino	2 (2,2)

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil PRO Population (N = 92)
Nicht Hispanisch oder Latino	79 (85,9)
Unbekannt	11 (12,0)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	44 (47,8)
1	48 (52,2)
Körpergewicht (kg)	
n	92
Mittelwert (SD)	74,1 (20,5)
Median (Min; Max)	70,2 (43,3; 151,8)
Körpergröße (cm)	
n	90
Mittelwert (SD)	166,3 (8,6)
Median (Min; Max)	165,9 (152,0; 190,0)
Einschluss auf Basis des lokal/FMI-Testens auf FGFR2-Status^a	
FMI zentral bestätigt	64 (69,6)
FMI lokal bestätigt	20 (21,7)
Bestätigung durch lokales Testen	8 (8,7)
Gesamt	92 (100,0)
Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale	
Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)	
n	92
Mittelwert (SD)	17,79 (13,21)
Median (Min; Max)	13,00 (2,00; 61,40)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	
n	81
Mittelwert (SD)	54,90 (11,76)
Median (Min; Max)	58,00 (21,00; 76,00)
Zeit seit der letzten Progression (Monate) bis zum Datum der ersten Dosis	

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil PRO Population (N = 92)
n	89
Mittelwert (SD)	2,88 (4,63)
Median (Min; Max)	1,50 (0,20; 28,30)
Alter bei der letzten Progression (Jahre)	
n	78
Mittelwert (SD)	56,3 (11,6)
Median (Min; Max)	60,0 (22,0; 77,0)
Lokalisation des primären Tumors	
Intrahepatisch	92,0 (100,0)
Sonstige	0
Histologie	
Cholangiokarzinom, n (%)	92,0 (100,0)
<p>a: Der finale FGFR2-Status wurde abgeleitet aus den Ergebnissen der Analysen des zentralen FMI-Labors, des lokalen FMI-Labors und lokalen Labors (vorrangig in dieser Reihenfolge).</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; FMI: Foundation Medicine, Inc.; Min: Minimum; Max: Maximum; N/n: Anzahl der Patienten; NA: Nicht erhoben; SD: Standardabweichung</p> <p>Quellen: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabellen 14B.1.5.2, 14B1.6.2 (52)</p>	

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

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

Eine detaillierte Darstellung der Studie nach TREND findet sich in Anhang 4-E.

Studienziele

Das primäre Ziel war die Bestätigung der Wirksamkeit gemessen an der objektiven Ansprechrate (ORR) der Futibatinib-Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit *FGFR2*-mutiertem iCCA. Zu den sekundären Zielen gehörte unter anderem die Untersuchung des Gesamtüberlebens und der Sicherheit von Futibatinib.

Studiendesign

Bei der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil handelte es sich um eine offene, nicht randomisierte, multizentrische, internationale einarmige Studie der Phase 1/2. Für das vorliegende Dossier ist der Phase 2-Teil der Studie relevant (Tabelle 4-42).

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, irresektablem und/oder metastasiertem iCCA mit *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement, die nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Therapie progredient waren mit messbarer Erkrankung nach RECIST Version 1.1 für solide Tumore (Tabelle 4-42).

Die demografischen Ausgangsmerkmale zum ersten Datenschnitt am 01.10.2020 zeigten einen überwiegenden Anteil von Patientinnen und Patienten < 65 Jahre (n = 80; 77,7 %) und mit kaukasischer Abstammung (n = 51, 49,5 %), die überwiegend aus Nordamerika (n = 47, 45,6 %) oder Europa stammten (n = 28, 27,2 %). Es wurden etwas mehr Patientinnen (n = 58, 56,3 %) als Patienten eingeschlossen (n = 45, 43,7 %) (Tabelle 4-44). Der ECOG Performance Status lag bei 0 (n = 48, 46,6 %) oder 1 (n = 55, 53,4 %) (Tabelle 4-44).

Bezüglich der krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale lag die Erstdiagnose im Durchschnitt 17,46 (SD 13,12) Monate zurück und die Patientinnen und Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 55,2 (SD 11,8) Jahre alt. Die Zeit seit der letzten Progression (Monate) bis zum Datum der ersten Dosis Futibatinib lag dabei bei durchschnittlich 2,81 (SD 4,43) Monaten. Die Analyse von *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement lag für alle Patientinnen und Patienten der Wirksamkeitspopulation (N = 103) vor und erfolgte auf Basis von Gewebeproben oder Flüssigproben (12):

- Bei 99 Patienten (96,1 %) wurden Formalin-fixierte und Paraffin-eingebettete Tumorproben (FFPE) untersucht und es lagen Laborberichte folgender Analysen vor:
 - Proben von 68 Patienten wurden mit dem Foundation Medicine Inc. (FMI) Studien-Assay (zentrales FMI-Labor) getestet
 - Proben von 25 Patienten wurden mit dem kommerziellen FMI Assay F1CDx Test analysiert (lokales FMI-Labor)
 - Proben von sechs Patienten wurden lokal mit anderen Tests untersucht (fünf Proben mittels NGS, eine Probe mittels FISH).
- Die Probe von einem Patienten (0,97 %) wurde mit dem kommerziellen FMI Assay F1CDx Test analysiert. Dem Sponsor lag kein Laborbericht vor, das Ergebnis wurde von der Prüffärztin bzw. dem Prüffarzt in die elektronische Datenerfassung übertragen.

- Bei drei Patienten (2,9 %), für die Laborberichte vorlagen, wurden zellfreie DNA-Proben mittels NGS analysiert (mittels kommerziellem FMI Biopsy Assay oder anderem lokalen Assay).

n = 80 (77,7 %) Patientinnen und Patienten hatten eine *FGFR2*-Fusion und n = 23 (22,3 %) ein *FGFR2*-Rearrangement. Der Ursprung der Probe lag überwiegend im Primärtumor (n = 55, 53,4 %) oder in Metastasen (n = 44, 42,7 %) (Tabelle 4-44).

Alle Patientinnen und Patienten nahmen mindestens eine Begleitmedikation ein. Die am häufigsten von 96 (93,2 %) aller Patientinnen und Patienten eingenommenen Begleitmedikationen waren Sevelamer (n = 66, 64,1 %) und Lanthancarboxat (n = 27, 26,2 %). 76 (73,8 %) Patientinnen und Patienten nahmen Analgetika, 64 (62,1 %) nahmen Medikamente gegen säurebedingte Störungen und 55 (53,3 %) solche gegen Verstopfung ein (Tabelle 4-44).

In Tabelle 4-45 finden sich Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien. Alle Patientinnen und Patienten gaben an, mindestens eine vorherige systemische Krebstherapie erhalten zu haben. Eine Systemtherapie fortgeschrittener Tumore war mit 98,1 % am häufigsten. Die Patientinnen und Patienten erhielten 1 (46,6 %), 2 (30,1 %) oder ≥ 3 vorherige Therapieregime (23,3 %). In Bezug auf das beste Ansprechen zeigten zwei (1,9 %) der Patientinnen und Patienten ein vollständiges Ansprechen, 18 (17,5 %) ein partielles Ansprechen, 35 (34,0 %) eine stabile Erkrankung und 34 (33,0 %) eine Progression. Die mediane Zeit zwischen der letzten Dosis der vorherigen Krebstherapie und der ersten Dosis von Futibatinib betrug 1,5 Monate (Min; Max: 0,1; 22,5 Monate).

In Tabelle 4-46 finden sich Angaben über eine vorherige Strahlentherapie. 27,2 % der Patientinnen und Patienten erhielten vor der Therapie mit Futibatinib eine Strahlentherapie, die im Median 0,87 Monate (Min; Max: 0,00; 7,20 Monate) dauerte. Die mediane Zeit zwischen der letzten Dosis einer vorherigen Strahlentherapie und der ersten Dosis Futibatinib betrug 6,42 Monate (Min; Max: 0,50; 35,50 Monate). Primäre Stellen der Strahlentherapie waren die Leber (14,6 %) und Knochen (7,8 %).

Überdies gab es bei allen der 103 Patientinnen und Patienten mindestens ein operatives Verfahren, darunter 39,8 % mit primären, metastasierenden Tumoroperationen oder anderen Krebsoperationen. Die mediane Zeit zwischen der letzten Operation bis zur ersten Dosis Futibatinib betrug 8,97 Monate (Min; Max: 0,0; 61,5 Monate) (Tabelle 14B.1.9.1, (12)).

In Tabelle 4-47 wird die PRO-Studienpopulation charakterisiert. Dazu zählten alle Patientinnen und Patienten, die eine Futibatinib-Therapie erhalten hatten und für die Baseline-Werte und mindestens eine EQ-5D-3L oder EORTC QLQ-C30 Auswertung vorlagen. Die demografischen Ausgangsmerkmale zum ersten Datenschnitt am 01.10.2020 zeigten einen überwiegenden Anteil von Patientinnen und Patienten < 65 Jahre (n = 71; 77,2 %) und mit kaukasischer Abstammung (n = 43, 46,7 %), die überwiegend aus Nordamerika (n = 39, 42,4 %) oder Europa stammten (n = 25, 27,2 %). Es wurden etwas mehr Patientinnen (n = 52, 56,5 %) als Patienten eingeschlossen (n = 40, 43,5 %). Der ECOG Performance Status lag bei 0 (n = 44, 47,8 %) oder 1 (n = 48, 52,2 %). Für alle Patientinnen und Patienten lag eine bestätigte genetische Testung

auf FGFR2-Status vor. Bezüglich der krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale lag die Erstdiagnose im Durchschnitt 17,79 (SD 13,21) Monate zurück und die Patientinnen und Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 54,90 (SD 11,76) Jahre alt. Die Zeit seit der letzten Progression (Monate) bis zum Datum der ersten Dosis Futibatinib lag dabei bei durchschnittlich 2,88 (SD 4,63) Jahren.

Intervention

Die Patientinnen und Patienten erhielten Futibatinib Monotherapie, 20 mg, 1x täglich, oral, selbst verabreicht und kontinuierlich. Es wurden N = 103 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation waren identisch mit jeweils N = 103 (Tabelle 4-42). Angaben zu erforderlicher Begleitmedikation (geeignete Methoden zur Kontrazeption) und zulässiger Begleitmedikation finden sich in Tabelle 4-43.

Studiendauer

Die Behandlung erfolgte in 21-tägigen Zyklen ohne Pause zwischen den Zyklen bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung (PD) oder Tod beliebiger Ursache. Die Nachbeobachtung (Survival Follow-up) betrug bis zu 18 Monate nach Einschluss der letzten Patientinnen und Patienten und das Sicherheits-Follow-up betrug 30 Tage. Der erste Datenschnitt erfolgte am 01.10.2020 und war die Datengrundlage des Studienberichts und der Zulassung. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom 29.05.2021 wurden für den indirekten Vergleich verwendet (Tabelle 4-42).

Ort und Zeitraum der Durchführung

Die Studie wurde weltweit in 48 Zentren in Australien, Kanada, Deutschland, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Hongkong, Italien, Japan, Korea, der Niederlande, Taiwan und in den USA durchgeführt. Studienbeginn war der 21.07.2014, der erste Datenschnitt war der 01.10.2020 (Tabelle 4-42).

Endpunkte

Im Dossier wird der primäre Endpunkt, die objektive Ansprechrates (ORR) nach RECIST v1.1 Leitlinien (28) dargestellt. Die ORR war definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem besten Ansprechen der Kategorien komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) basierend auf einer unabhängigen, zentralen radiologischen Prüfung.

Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit in Monaten ab erster Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod jeglicher Ursache.

Patient-Reported-Outcomes (PRO) waren EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen). Weitere Wirksamkeitsendpunkte, die im vorliegenden Dossier nicht dargestellt werden, finden sich in Tabelle 4-42.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

Die im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit erhobenen Endpunkte finden sich in Tabelle 4-42.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil überwiegend Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung aus Nordamerika und Europa eingeschlossen worden waren. Entsprechend sind die medizinischen Versorgungsstandards mit denen in Deutschland vergleichbar. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch in Deutschland angewendeten Standards durchgeführt.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Futibatiniib

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Bei der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Futibatiniib als Monotherapie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Futibatiniib beziehen sich auf die zulassungskonforme Dosierung von 20 mg/Tag. Die patientenrelevanten Endpunkte, die erhoben wurden, sind in Tabelle 4-49 aufgeführt:

Tabelle 4-49: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
		Tumoransprechrare (ORR)	EORTC QLQ-30 (Symptomsubskalen)	EQ-5D VAS		
	Gesamtüberleben	Tumoransprechrare (ORR)	EORTC QLQ-30 (Symptomsubskalen)	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-30 (Funktionsskalen)	Art und Häufigkeit von UE, SUE, Abbrüche wegen UE, AESI
FOENIX- CCA2, Phase 2-Teil	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Studienendpunkt und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

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

In der Kategorie Mortalität wurde der patientenrelevante Endpunkt „Gesamtüberleben“ (OS) erhoben. In Tabelle 4-50 wird die Operationalisierung beschrieben, in Tabelle 4-51 Verzerrungsaspekte und in Tabelle 4-52 bis Tabelle 4-54 werden die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung															
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	<p>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit in Monaten ab erster Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Der G-BA hat die Analyse der Gesamtmortalität in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant in der Kategorie Mortalität eingestuft (16).</p> <p>Zudem sind Todesfälle nach AM-NutzenV patientenrelevant (27).</p> <p>Laut Leitlinien der EMA zur Bewertung von Krebsmedikamenten zum Einsatz beim Menschen sind nachgewiesene günstige Effekte auf das Gesamtüberleben sowohl aus klinischer als auch aus methodischer Sicht am besten geeignet, um in einer klinischen Studie mit Krebspatienten die Wirksamkeit nachzuweisen (53).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte fortlaufend. Alle Todesfälle wurden erfasst, d.h. Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression, Todesfälle während des Screenings, Todesfälle während der Behandlung, der 30-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung und alle 3 Monate (≥ 2 Wochen) während der Nachbeobachtung bis zu 18 Monate nachdem der letzte Patient in die Phase 2 eingeschlossen worden war.</p> <p>Die Gründe für den Tod wurden wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologisch nachgewiesene Krankheitsprogression • Klinisch nachgewiesene Krankheitsprogression • Toxizität • Unerwünschtes Ereignis • Sonstige. <p>Zensierung/Imputation</p> <p>Die Analysen wurden für die Wirksamkeitspopulation durchgeführt. Es galten folgende Zensierungsregeln:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Enddatum</th> <th>Outcome</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tod vor Datenschnitt</td> <td>Datum des Todes</td> <td>Tod</td> </tr> <tr> <td>Tod nach Datenschnitt</td> <td>Datum des Datenschnitts</td> <td>Ereignis zensiert</td> </tr> <tr> <td>Patient lebend beim Datenschnitt</td> <td>Datum des Datenschnitts</td> <td>Ereignis zensiert</td> </tr> <tr> <td>Patient beendet die Behandlung aus beliebigem Grund vor dem Datenschnitt</td> <td>Letztes, bekanntes Datum an dem der Patient lebte</td> <td>Ereignis zensiert</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 01.10.2020.</p> <p>Zusätzliche Analysen</p> <p>Das OS der Wirksamkeitspopulation wurde <i>post hoc</i> getrennt nach Ansprechen / Nicht-Ansprechen (Datenschnitt 01.10.2020) mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p>	Situation	Enddatum	Outcome	Tod vor Datenschnitt	Datum des Todes	Tod	Tod nach Datenschnitt	Datum des Datenschnitts	Ereignis zensiert	Patient lebend beim Datenschnitt	Datum des Datenschnitts	Ereignis zensiert	Patient beendet die Behandlung aus beliebigem Grund vor dem Datenschnitt	Letztes, bekanntes Datum an dem der Patient lebte	Ereignis zensiert
Situation	Enddatum	Outcome														
Tod vor Datenschnitt	Datum des Todes	Tod														
Tod nach Datenschnitt	Datum des Datenschnitts	Ereignis zensiert														
Patient lebend beim Datenschnitt	Datum des Datenschnitts	Ereignis zensiert														
Patient beendet die Behandlung aus beliebigem Grund vor dem Datenschnitt	Letztes, bekanntes Datum an dem der Patient lebte	Ereignis zensiert														

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

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

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für „Gesamtüberleben“ (OS) in weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Studie FOENIX-CCA2 war im SAP präspezifiziert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und der Endpunkt Gesamtüberleben ist objektiv und eindeutig bestimmbar, so dass für diesen harten Endpunkt trotz des einarmigen Studiendesigns keine Verzerrung angenommen wird (Tabelle 4-51).

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Wirksamkeitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt: 01.10.2020)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt: 29.05.2021)
Todesfälle	40 (38,8)	58 (56,3)
Zensierte Patienten	63 (61,2)	45 (43,7)
Behandlungsabbruch aus beliebigem Grund vor dem Cut-off	32 (31,1)	45 (43,7)
Zum Datenschnitt lebend	31 (30,1)	keine Angabe
Gesamtüberleben (in Monaten)		
Median [95 %-KI]	21,7 [14,5; NE]	20,0 [16,4; 24,6]
Gesamtüberlebensrate (%) [95 %-KI]		
Nach 3 Monaten	97,1 [91,2; 99,0]	97,1 [91,2; 99,0]
Nach 6 Monaten	88,1 [80,0; 93,1]	88,1 [80,0; 93,1]
Nach 9 Monaten	81,1 [72,0; 87,5]	81,1 [72,0; 87,5]
Nach 12 Monaten	72,2 [62,0; 80,1]	73,1 [63,2; 80,7]
Die Punktschätzungen der Gesamtüberlebensrate basieren auf der Kaplan-Meier-Methode und die 95 %-KI auf der Greenwood Formel. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; N/n: Anzahl Patienten Quellen: Futibatinib Studienbericht: Tabelle 14B.2.1.4 , Tabelle 43 (12) und Studienbericht Addendum Section 14, Tabelle 14B.2.1.4 (54)		

Zum Datenschnitt vom 01.10.2020 waren 40 (38,8 %) Patientinnen und Patienten verstorben und 63 (61,2 %) wurden zensiert. Von diesen hatten 32 (31,1 %) vor dem Datenschnitt die Behandlung abgebrochen. Das mediane Überleben unter Futibatinib betrug 21,7 Monate (95 %-KI [14,5; NE]). Die Gesamtüberlebensraten lagen nach drei Monaten bei 97,1 % (95 %-KI [91,2; 99,0]), nach sechs Monaten bei 88,1 % (95 %-KI [80,0; 93,1]), nach neun Monaten bei 81,1 % (95 %-KI [72,0; 87,5]) und nach 12 Monaten bei 72,2 % (95 %-KI [62,0; 80,1]) (Tabelle 4-52). Die Visualisierung mittels Kaplan-Meier Plot findet sich in Abbildung 6. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts gab es kein Lost-to-follow-up.

Die Ergebnisse für den zweiten Datenschnitt vom 29.05.2021 bestätigten die Ergebnisse mit einem medianen Überleben von 20,0 Monaten (95 %-KI [16,4; 24,6]) (Tabelle 4-52).

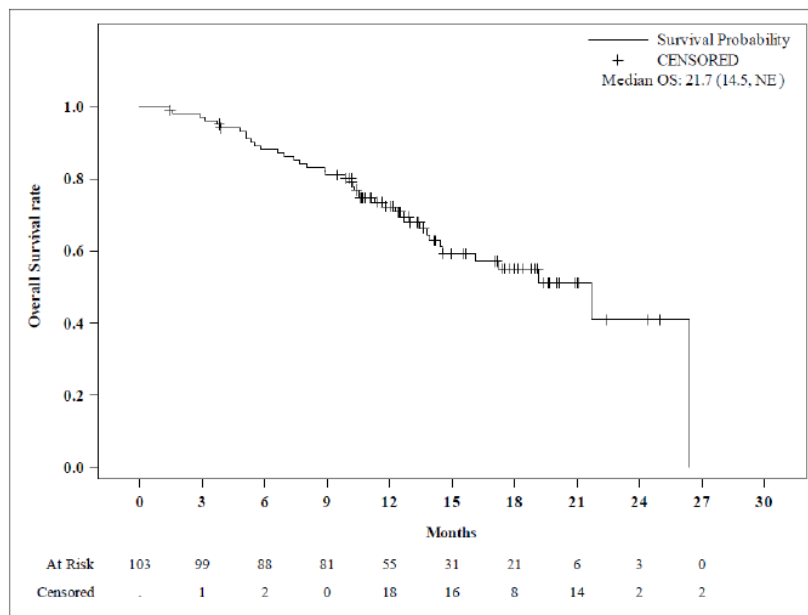


Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben (Wirksamkeitspopulation),
Datenschnitt 01.10.2020

Abkürzungen: NE: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; Quelle: Studienbericht: Abbildung 14b.2.2.2 (12).

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Patienten mit Ansprechen)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Patienten mit Ansprechen (N = 43)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt: 01.10.2020)
Todesfälle	9 (20,9)
Zensierte Patienten	34 (79,1)
Behandlungsabbruch aus beliebigem Grund vor dem Cut-off	13 (30,2)
Zum Datenschnitt lebend	21 (48,8)
Gesamtüberleben (in Monaten)	
Median [95 %-KI]	26,4 [NE; NE]
Gesamtüberlebensrate (%) [95 %-KI]	
Nach 3 Monaten	100,0 [100,0; 100,0]
Nach 6 Monaten	100,0 [100,0; 100,0]
Nach 9 Monaten	97,7 [84,6; 99,7]
Nach 12 Monaten	89,6 [74,5; 96,0]
Die Punktschätzungen der Gesamtüberlebensrate basieren auf der Kaplan-Meier-Methode und die 95 %-KI auf der Greenwood Formel. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; N/n: Anzahl Patienten Quellen: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.2.1.4.1 (55)	

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Ansprechen waren zum Zeitpunkt des Datenanschnitts 9 (20,9 %) Patientinnen und Patienten verstorben. Die 34 zensierten Patientinnen und Patienten erreichten ein medianes Überleben von 26,4 Monaten (95 %-KI [NE; NE]). Die Gesamtüberlebensraten lagen nach drei Monaten bei 100,0 % (95 %-KI [100,0; 100,0]), nach sechs Monaten bei 100,0 % (95 %-KI [100,0; 100,0]), nach neun Monaten bei 97,7 % (95 %-KI [84,6; 99,7]) und nach 12 Monaten bei 89,6 % (95 %-KI [74,5; 96,0]) (Tabelle 4-52). Die Visualisierung mittels Kaplan-Meier Plot findet sich in Abbildung 7. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts gab es kein Lost-to-follow-up.

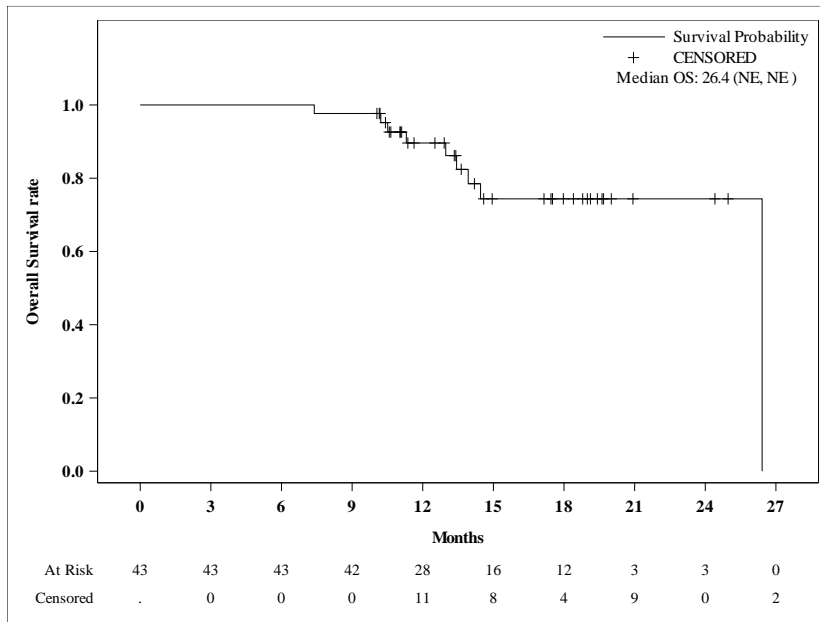


Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben (Wirksamkeitspopulation – Patienten mit Ansprechen), Datenschnitt: 01.10.2020

Abkürzungen: NE: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14b.2.2.2.1 (55).

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Patienten mit Nicht-Ansprechen)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Patienten mit Nicht-Ansprechen (N = 60)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt: 01.10.2020)
Todesfälle	31 (51,7)
Zensierte Patienten	29 (48,3)
Behandlungsabbruch aus beliebigem Grund vor dem Cut-off	19 (31,7)
Zum Datenschnitt lebend	10 (16,7)
Gesamtüberleben (in Monaten)	
Median [95 %-KI]	14,6 [10,3; 21,7]
Gesamtüberlebensrate (%) [95 %-KI]	
Nach 3 Monaten	94,9 [85,1; 98,3]
Nach 6 Monaten	79,3 [66,4; 87,7]
Nach 9 Monaten	68,7 [55,0; 79,0]
Nach 12 Monaten	59,2 [45,1; 70,8]
Die Punktschätzungen der Gesamtüberlebensrate basieren auf der Kaplan-Meier-Methode und die 95 %-KI auf der Greenwood Formel. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; N/n: Anzahl Patienten Quellen: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.2.1.4.2 (55)	

Bezogen auf die Patientenpopulation mit Nicht-Ansprechen waren zum Datenanschnitt 31 (51,7%) Patientinnen und Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben der 29 zensierten Patientinnen und Patienten lag bei 14,6 Monaten (95 %-KI [10,3; 21,7]). Die Gesamtüberlebensraten lagen nach drei Monaten bei 94,9 % (95 %-KI [85,1; 98,3]), nach sechs Monaten bei 79,3 % (95 %-KI [66,4; 87,7]), nach neun Monaten bei 68,7 % (95 %-KI [55,0; 79,0]) sowie nach 12 Monaten bei 59,2 % (95 %-KI [45,1; 70,8]) (Tabelle 4-52). Die Visualisierung mittels Kaplan-Meier Plot findet sich in Abbildung 8. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts gab es kein Lost-to-follow-up.

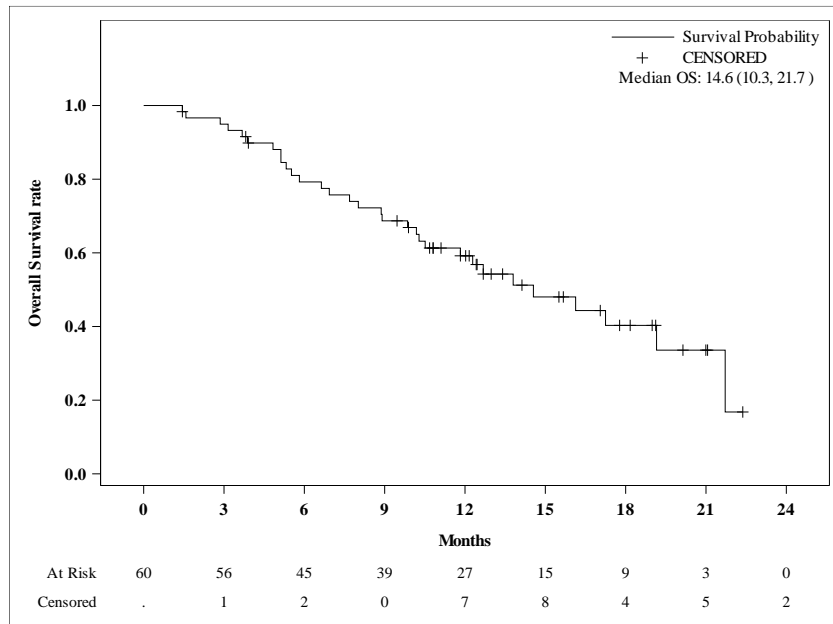


Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot für das Gesamtüberleben (Wirksamkeitspopulation Patienten ohne Ansprechen), Datenschnitt: 01.10.2020

Abkürzungen: NE: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14b.2.2.2.2 (55)

Zusammenfassende Aussagen zur Kategorie Mortalität

Die Wirksamkeit von Futibatinib in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde mit der pivotalen Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil nachgewiesen. Die Patientinnen und Patienten erreichten zum ersten Datenschnitt vom 01.10.2020 unter Futibatinib ein medianes Überleben von 21,7 Monaten (95 %-KI [14,5; NE]). Dies wurde durch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom 29.05.2021 bestätigt mit einem medianen Überleben von 20,0 Monaten (95 %-KI [16,4; 24,6]).

4.3.2.3.3.2 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

In der Kategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte Tumoransprechraten („Objektive Ansprechraten“ (ORR)) sowie die Symptomsubskalen des EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L dargestellt.

4.3.2.3.3.2.1 Endpunkt zur Tumoransprechraten („Objektive Ansprechraten“ (ORR))

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

In Tabelle 4-55 wird die Operationalisierung des Endpunkts zur Tumoransprechraten (ORR) beschrieben und in Tabelle 4-56 die Verzerrungsaspekte. In Tabelle 4-57 bis Tabelle 4-61 finden sich die Ergebnisse.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrate“ (ORR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																																
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	<p>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</p> <p>Die Objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1 (28) wurde in der Studie als primärer Endpunkt erhoben. ORR war definiert als Anteil Patienten mit einem besten Ansprechen der Kategorien komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) basierend auf einer unabhängigen, zentralen radiologischen Prüfung.</p> <p>Das Erreichen eines Ansprechens mit dem Status PR oder CR musste bei Patienten, die ein Ansprechen zeigten, durch wiederholte Bestimmung des Ansprechens vier Wochen nach dem ersten Erreichen des Kriteriums für ein Ansprechen bestätigt werden (15).</p> <p>Kriterien für die Bewertung des Ansprechens</p> <p>Zur Ermittlung der ORR wurden Target- und Non-Target-Läsionen sowie das objektive Ansprechen bewertet.</p> <p>Das Ansprechen von Target-Läsionen war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes Ansprechen (CR): Das Verschwinden aller Target-Läsionen. Verkleinerung aller pathologischen Lymphknoten in der kurzen Achse auf < 10 mm • Partielles Ansprechen (PR): Verringerung der Summe der Durchmesser der Target-Läsionen um mindestens 30 % gegenüber Baseline • Progressive Erkrankung (PD): Zunahme der Summe der Durchmesser der Target-Läsionen um mindestens 20 %. Als Referenz diente die kleinste in der Studie ermittelte Summe einschließlich der Baseline. Zusätzlich zu der relativen Zunahme um 20 % musste eine absolute Zunahme in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um 5 mm vorliegen. Das Auftreten von definitiv neuen Läsionen war ebenfalls ein Zeichen für Progression • Stabile Erkrankung (SD): Vorliegen von weder einer Verringerung der Summe der Durchmesser der Target-Läsionen im Sinne einer PR, noch einer Zunahme der Summe der Durchmesser der Target-Läsionen im Sinne einer PD bezogen auf die kleinste in der Studie ermittelte Summe. <p>Das Ansprechen von Non-Target-Läsionen war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Das Verschwinden aller Non-Target-Läsionen und Normalisierung der Tumormarker Alle Lymphknoten wiesen eine nicht-pathologische Größe auf (kurze Achse < 10 mm) • Nicht-CR/Nicht-PD: Fortbestehen einer oder mehrerer Nicht-Ziel-Läsion(en) und/oder Tumormarkerwerte weiterhin oberhalb der normalen Grenzwerte • PD: Unzweifelhafte Progression bestehender Non-Target-Läsionen (15). <p>Bestimmung der ORR (Patienten mit Target- ± Non-Target-Läsionen) (15)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Target-Läsion</th> <th>Non-Target-Läsion</th> <th>Neue Läsion</th> <th>Objektives Ansprechen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>Nein</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>Nicht-CR/Nicht-PD oder nicht alle bewertet</td> <td>Nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Nicht-PD oder nicht alle bewertet</td> <td>Nein</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Nicht-PD oder nicht alle bewertet</td> <td>Nein</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>Nicht alle bewertet</td> <td>Nicht-PD</td> <td>Nein</td> <td>Nicht ermittelbar</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>Jedes Ansprechen</td> <td>Ja oder nein</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Jedes Ansprechen</td> <td>PD</td> <td>Ja oder nein</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table>	Target-Läsion	Non-Target-Läsion	Neue Läsion	Objektives Ansprechen	CR	CR	Nein	CR	CR	Nicht-CR/Nicht-PD oder nicht alle bewertet	Nein	PR	PR	Nicht-PD oder nicht alle bewertet	Nein	PR	SD	Nicht-PD oder nicht alle bewertet	Nein	SD	Nicht alle bewertet	Nicht-PD	Nein	Nicht ermittelbar	PD	Jedes Ansprechen	Ja oder nein	PD	Jedes Ansprechen	PD	Ja oder nein	PD
Target-Läsion	Non-Target-Läsion	Neue Läsion	Objektives Ansprechen																														
CR	CR	Nein	CR																														
CR	Nicht-CR/Nicht-PD oder nicht alle bewertet	Nein	PR																														
PR	Nicht-PD oder nicht alle bewertet	Nein	PR																														
SD	Nicht-PD oder nicht alle bewertet	Nein	SD																														
Nicht alle bewertet	Nicht-PD	Nein	Nicht ermittelbar																														
PD	Jedes Ansprechen	Ja oder nein	PD																														
Jedes Ansprechen	PD	Ja oder nein	PD																														

Studie	Operationalisierung			
	Jedes Ansprechen	Jedes Ansprechen	Ja	PD
Bestimmung der ORR (Patienten mit ausschließlich Non-Target-Läsionen)				
	Non-Target-Läsion	Neue Läsion	Objektive Ansprechen	
	CR	Nein	CR	
	Nicht-CR/Nicht-PD	Nein	SD	
	Nicht alle bewertet	Nein	Nicht ermittelbar	
	Unzweifelhafte PD	Ja oder nein	PD	
	Jedes Ansprechen	Ja	PD	
Erhebungszeitpunkte				
Tumorbeurteilungen mittels bildgebender Verfahren des Brustkorbs, des Abdomens und des Beckens (sofern klinisch indiziert) wurden bei Patienten mit soliden Tumoren zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:				
<ul style="list-style-type: none"> • Beim Screening innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1; CT-Aufnahmen, die vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung gemacht wurden, waren verwendbar, wenn die Aufnahmen innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemacht wurden • Am Ende von jeweils zwei Zyklen (bis zu + zwei Wochen), bis zu Zyklus 4 • Nach Zyklus 4 mindestens alle drei Zyklen (± 7 Tage) oder nach klinischer Indikation bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung (einschließlich nach Ende der Behandlung, wenn der Patient die Behandlung aus anderen Gründen als einer radiologisch nachgewiesenen Krankheitsprogression abbrach) • Am Ende der Behandlung (+ 0 - 7 Tage), wenn die letzte CT-Untersuchung ≥ 9 Wochen vor Absetzen der Behandlung mit Futibatinib durchgeführt wurde und wenn die Behandlung aus anderen Gründen als einem radiologisch nachgewiesenen Fortschreiten der Krankheit beendet wurde. 				
Tumorbeurteilungen nach RECIST v1.1 Leitlinien (28) erfolgten durch ein unabhängiges Prüfkomitee und den Prüfarzt/lokalen Radiologen.				
Zensierung/Imputation				
Die Analysen wurden für die Wirksamkeitspopulation durchgeführt.				
Bei der Analyse des Ansprechens auf die Therapie mittels ORR wurden Patientinnen und Patienten, für die nur die Baseline vorlag und danach keine weitere Bewertung erfolgte, als solche ohne Ansprechen (Non-Responder) eingestuft.				
Hauptanalyse				
ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees zum ersten Datenschnitt 01.10.2020, ergänzend zum zweiten Datenschnitt 29.05.2021.				
Sensitivitätsanalyse/Ergänzende Analyse				
ORR nach Einschätzung des Prüfarztes/lokalen Radiologen.				
ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees und nach Einschätzung des Prüfarztes/lokalen Radiologen für die Per-Protocol-Population.				
ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees für Patienten mit Dosismodifikationen (Dosisreduktion und/oder -unterbrechung).				
Subgruppenanalysen				
Subgruppenanalysen für ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees wurden für die Wirksamkeitspopulation für folgende Subgruppenmerkmale durchgeführt: Alter, Geschlecht, Region, Ethnie, ECOG PS zu Beginn, vorhergehende systemische Therapie, vorhergehende chirurgische Resektion des Primärtumors, FGFR2-Status und vorhergehende				

Studie	Operationalisierung
	(neo-) adjuvante Therapie. Zusätzlich erfolgten präspezifizierte Subgruppenanalysen für die ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees für Patienten mit <i>FGFR2</i> -Fusion oder -Rearrangement. Details zu den Subgruppenanalysen und die Ergebnisse sind in Kapitel 4.3.2.3.3.5 zusammengefasst.

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

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

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für „Objektive Ansprechrate“ (ORR) in weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell verzerrt eingeschätzt. Der Endpunkt ORR war im SAP präspezifiziert und die Endpunkterheberinnen und -erheber durch das offene Design nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR), unabhängige Prüfung – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Wirksamkeitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ansprechen n/N (Datenschnitt 01.10.2020) (Datenschnitt 29.05.2021)	ORR (%)^a [95 %-KI]
ORR nach unabhängiger Prüfung	43/103	41,7 [32,1; 51,9]
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigtes komplettes Ansprechen (CR)	1 (1,0)	
Bestätigtes partielles Ansprechen (PR)	42 (40,8)	
Stabile Erkrankung (SD)	42 (40,8)	
Progressive Erkrankung (PD)	16 (15,5)	
Nicht ermittelbar	2 (1,9)	
<p>a: Die objektive Ansprechrate basierte auf dem bestätigten PR/CR. Das exakte 95 %-KI der Tumoransprechrate war zweiseitig und wurde nach Clopper-Pearson berechnet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung Quellen: Futibatinib Studienbericht, Datenschnitt 01.10.2020: Tabelle 14B.2.1.1 (12) und Futibatinib Studienbericht Addendum, Datenschnitt 29.05.2021: Tabelle 14B.2.1.1 (54).</p>		

Die Behandlung mit Futibatinib resultierte im Beobachtungszeitraum für beide Datenschnitte in einer durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) bestätigten ORR (basierend auf CR/PR) von 41,7 % (95 %-KI [32,1; 51,9]). Dabei zeigte ein Patient (1,0 %) ein bestätigtes komplettes Ansprechen und 42 (40,8 %) Patientinnen und Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen (Tabelle 4-57).

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt ORR wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- ORR nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes/einer lokalen Radiologin bzw. Radiologen
- ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees und nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes/einer lokalen Radiologin bzw. Radiologen für die Per-Protocol-Population
- ORR basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees für Patientinnen und Patienten mit Dosismodifikationen (Dosisreduktion und/oder -unterbrechung).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-61 dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR), Einschätzung des Prüfarztes/lokalen Radiologen – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Wirksamkeitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ansprechen n/N (Datenschnitt 01.10.2020)	ORR (%)^a [95 %-KI]
ORR nach Prüfarzt/lokalem Radiologen	38/103	36,9 [27,6; 47,0]
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigtes komplettes Ansprechen (CR)	1 (1,0)	
Bestätigtes partielles Ansprechen (PR)	37 (35,9)	
Stabile Erkrankung	51 (49,5)	
Progressive Erkrankung	12 (11,7)	
Nicht ermittelbar	2 (1,9)	
<p>a: Die objektive Ansprechrate basiert auf dem bestätigten PR/CR. Das exakte 95 %-KI der Tumoransprechrate war zweiseitig und wurde nach Clopper-Pearson berechnet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabelle 14B.2.1.1 (12)</p>		

Die durch eine Prüfarztin bzw. einen Prüfarzt/lokale Radiologin bzw. Radiologen bestätigte ORR lag bei 36,9 % (95 %-KI [27,6; 47,0]). Darunter war ein (1,0 %) Patient mit CR und 37 (35,9 %) Patientinnen und Patienten mit PR. Diese Ergebnisse bestätigten die der Hauptanalyse (Tabelle 4-58).

Die Ergebnisse zur Konkordanz finden sich in Tabelle 4-59.

Tabelle 4-59: Übereinstimmung zwischen IRC und Prüfarzt/lokaler Radiologen-Überprüfung der objektiven Ansprechrate (ORR)

ORR-Status	Prüfarzt Bewertung: ja, n (%)	Prüfarzt Bewertung: nein, n (%)	Gesamt, n (%)
Unabhängige Bewertung: ja	31 (30,1)	12 (11,7)	43 (41,7)
Unabhängige Bewertung: nein	7 (6,8)	53 (51,5)	60 (58,3)
Gesamt	38 (36,9)	65 (63,1)	103 (100,0)
<p>Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee; ORR: Objektive Ansprechrate Quelle: (12)</p>			

Insgesamt 84 (81,6 %) Patientinnen und Patienten hatten übereinstimmende Ergebnisse für die ORR durch das ICR und eine Prüfarztin bzw. einen Prüfarzt. Davon erfolgte für 31 (30,1 %) Patientinnen und Patienten von der Prüfarztin bzw. dem Prüfarzt und dem ICR eine ORR-Bewertung und für 53 (51,5 %) wurde übereinstimmend keine ORR bewertet (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Per-Protocol-Population für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Per-Protocol-Population (N = 100)	Patienten mit Ansprechen n/N (Datenschnitt 01.10.2020)	ORR (%)^a [95 %-KI]
ORR nach unabhängiger Prüfung (IRC)	43/100	43,0 [33,1; 53,3]
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Bestätigtes komplettes Ansprechen (CR)	1 (1,0)	
Bestätigtes partielles Ansprechen (PR)	42 (42,0)	
Stabile Erkrankung	40 (40,0)	
Progressive Erkrankung	15 (15,0)	
Nicht ermittelbar	2 (2,0)	
ORR nach Prüfarzt/lokalem Radiologen	38/100	38,0 [28,5; 48,3]
<p>a: Die objektive Ansprechrate basiert auf dem bestätigten PR/CR. Das exakte 95 %-KI der Tumoransprechrate war zweiseitig und wurde nach Clopper-Pearson berechnet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges Prüfungskomitee; KI: Konfidenzintervall; N/n: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung Quelle: Futibatinib Studienbericht: 14B.2.1.1.15 (12)</p>		

Die durch das IRC bestätigte ORR der Per-Protocol-Population betrug 43,0 % (95 %-KI [33,1, 53,3]), darunter war ein (1,0 %) Patient mit CR und 42 (42,0 %) Patientinnen und Patienten mit PR. Für die ORR nach Prüfarztin bzw. Prüfarzt/lokaler Radiologin bzw. Radiologen lag die ORR bei 28 (95 %-KI [28,5; 48,3], Tabelle 4-60). Diese ORR bestätigte die Hauptanalyse (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Patienten mit Dosismodifikationen (Dosisreduktion und/oder -unterbrechung) für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Patienten mit Dosismodifikationen (N = 90)	Patienten mit Ansprechen n/N (Datenschnitt 01.10.2020)	ORR (%) ^a [95 %-KI]
ORR nach unabhängiger Prüfung		
Dosisreduktion und/oder -unterbrechung	36/90	40,0 [29,8; 50,9]
Dosisreduktion	29/62	46,8 [34,0; 59,9]
Dosisunterbrechung	33/82	40,2 [29,6; 51,7]
ORR nach Prüfarzt/lokalem Radiologen		
Dosisreduktion und/oder -unterbrechung	35/90	38,9 [28,8; 49,7]
Dosisreduktion	25/62	40,3 [28,1; 53,6]
Dosisunterbrechung	33/82	40,2 [29,6; 51,7]
a: Die objektive Ansprechrate basierte auf dem bestätigten PR/CR. Das exakte 95 %-KI der Tumoransprechrate war zweiseitig und wurde nach Clopper-Pearson berechnet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabellen 14B.2.1.1.1.3, 14B.2.1.1.1.3.1, 14B.2.1.1.1.3.2 (12)		

Die durch das IRC bestätigte ORR für die 36 von 90 Patientinnen und Patienten mit Dosisreduktion und/oder -unterbrechung betrug 40,0 % (95 %-KI [29,8, 50,9]) (Tabelle 4-61). Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt/lokale Radiologin bzw. Radiologen bestätigte ORR für 35 von 90 Patientinnen und Patienten mit Dosisänderungen betrug 38,9 % (95 %-KI [28,8, 49,7]).

Zusammenfassend steht mit Futibatinib eine wirksame Therapie mit einer hohen Ansprechrate ORR von 41,7 % (95 %-KI [32,1; 51,9]) zur Verfügung, deren Ergebnisse durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt wurden.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt zur Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-30

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

In Tabelle 4-62 wird die Operationalisierung des Endpunkts zur Krankheitssymptomatik (Symptomskalen) und Lebensqualität (Funktionsskalen) mittels EORTC QLQ-C30 beschrieben. In Tabelle 4-64 werden die Rücklaufquoten und in Tabelle 4-65 die Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik (Ergebnisse zur Lebensqualität mittels Funktionsskalen in Kapitel

4.3.2.3.3.2.5) zusammengefasst. Die Visualisierungen finden sich in Abbildung 9 bis Abbildung 16.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	<p>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</p> <p>Der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) ist ein validierter und aussagekräftiger Fragebogen, der spezifisch zur Messung der krankheitsbezogenen Symptome und der Lebensqualität von onkologischen Patienten entwickelt wurde. Eingesetzt wurde der EORTC QLQ-C30 Version 3.</p> <p>Der Fragebogen umfasste 30 Fragen und beurteilte die Lebensqualität und krankheitsbezogene Symptome multidimensional über Multi-Item- und Einzelskalen. Alle Skalen erfüllten die Standards für Reliabilität.</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde mithilfe folgender Symptomskalen/-items bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit/Erbrechen • Schmerzen • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Schwierigkeiten. <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Items für den globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität sowie mittels der folgenden Funktionsskalen wurde bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion. <p>Mit Ausnahme der Items zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität handelte es sich bei den Antworten für alle anderen Items um kategoriale 4-Punkte-Skalen, die von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) reichten. Aussagen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität wurden anhand einer 7-stufigen Likert-Skala gemacht.</p> <p>Alle Skalen und Einzelitems wurden auf einer kategorialen Skala bewertet und linear transformiert auf eine Skala von 0 bis 100. Dabei standen höhere Werte auf einer Funktionsskala für ein höheres Maß an Funktionsfähigkeit, höhere Werte für die Items zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität für ein höheres Maß an Gesundheit/Lebensqualität und höhere Werte auf einer Symptomskala für eine höhere Ausprägung der Symptome.</p> <p>Der G-BA hat den EORTC QLQ-C30 als geeignet eingestuft, um patientenrelevante Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation zu erfassen (16).</p> <p>Zur Beurteilung der klinischen Relevanzschwelle/Responderanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind in einer Übergangszeit (bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen) nur Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 unter Verwendung der bisher akzeptierten MID von 10 Punkten darzustellen (16).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungen erfolgten beim Screening und möglichst zeitnah zur Tumorbeurteilung am Ende nach jeweils zwei Zyklen (bis zu +2 Wochen) bis Zyklus 4 und danach alle drei Zyklen (± 7 Tage) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Zensierung/Imputation</p> <p>Die Analysen erfolgten für die PRO Population. Fehlende Werte wurden imputiert, indem angenommen wurde, dass sie dem Durchschnitt der vorhandenen Werte entsprachen (wenn mindestens die Hälfte der Werte vorlagen). Eine Skala, bei der weniger als die Hälfte der Items ausgefüllt waren, wurde als fehlend eingestuft (12).</p> <p>Patienten, die keine post-Baseline Verschlechterung aufwiesen (definiert als Zeitraum vom Screening bis zur ersten Verschlechterung (inklusive Tod)), wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Analyse des EORTC QLQ-C30 erfolgte für alle behandelten Patienten, für die eine Bewertung zu Beginn der Behandlung und mindestens eine weitere Bewertung vorlag (PRO Population).</p>

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

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

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für die Messung mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell verzerrt eingeschätzt. Zudem war das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt, da die PRO-Population nicht alle Patienten der ITT-Population umfasste. EORTC QLQ-C30 war im SAP präspezifiziert und die Endpunkterheberinnen bzw. -erheber durch das offene Design nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

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

Tabelle 4-64: Minimale Rücklaufquoten für die Skalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	Rücklaufquote ^a n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	90/92 (97,8)
Zyklus 2	81/84 (96,4)
Zyklus 4	78/80 (97,5)
Zyklus 7	63/66 (95,5)
Zyklus 10	57/59 (96,6)
Zyklus 13	47/48 (97,9)
Zyklus 16	26/27 (96,3)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	10/11 (90,9)
Zyklus 25	6/7 (85,7)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
<p>a: Die Rücklaufquoten für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 wiesen nur sehr geringe Abweichungen auf und erfüllen zu allen Zeitpunkten das Quorum einer mindestens 70 %igen Rücklaufquote in der PRO-Population (s. Anhang 4-G)</p> <p>Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer in der PRO-Population; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen, d.h. mindestens eine der 15 Skalen war nach der Imputation nicht-fehlend.</p> <p>Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1 (12, 52)</p>	

In der Studie FOENIX-CCA2 war immer das Quorum einer mindestens 70 %-igen Rücklaufquote (Datenschnitt 01.10.2020) erfüllt (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Symptomskalen/-items des EORTC QLQ-C30 (MID 10) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Appetitverlust					
Screening	92	21,00 (26,94)			
Zyklus 2	84	21,70 (28,72)	83	0,40 (30,57)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					51 (55,4) 15 (16,3) 17 (18,5)
Zyklus 4	80	21,70 (27,61)	80	0,80 (31,81)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					43 (46,7) 18 (19,6) 19 (20,7)
Zyklus 7	66	19,20 (27,46)	66	0,00 (35,08)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					30 (32,6) 17 (18,5) 19 (20,7)
Zyklus 10	59	14,70 (24,97)	59	-3,40 (30,13)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					28 (30,4) 13 (14,1) 18 (19,6)
Zyklus 13	48	10,40 (21,91)	48	-5,60 (31,01)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					20 (21,7) 10 (10,9) 18 (19,6)
Zyklus 16	27	14,80 (23,27)	27	-7,40 (31,12)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					11 (12,0) 6 (6,5) 10 (10,9)
Zyklus 19	15	8,90 (19,79)	15	-11,10 (16,27)	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					10 (10,9) - 5 (5,4)
Zyklus 22	11	18,20 (22,92)	11	-6,10 (29,13)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					6 (6,5) 2 (2,2) 3 (3,3)
Zyklus 25	7	28,60 (40,50)	7	4,80 (35,63)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					3 (3,3) 2 (2,2) 2 (2,2)
Zyklus 28	4	16,70 (19,25)	4	16,70 (19,25)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					2 (2,2) 2 (2,2) -
Zyklus 31	1	0	1	-100	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Zyklus 34	1	0	1	-100	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Behandlungsende (EoT)	30	37,80 (28,68)	30	13,30 (28,50)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					13 (14,1) 13 (14,1) 4 (4,3)
Verstopfung					
Screening	92	19,60 (26,68)			

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 2	84	28,10 (30,12)	83	9,60 (31,46)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					43 (46,7) 28 (30,4) 12 (13,0)
Zyklus 4	80	28,30 (30,97)	80	10,00 (34,94)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					43 (46,7) 28 (30,4) 9 (9,8)
Zyklus 7	66	27,30 (28,59)	66	9,10 (31,78)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					28 (30,4) 27 (29,3) 11 (12,0)
Zyklus 10	59	26,00 (29,73)	59	5,10 (35,46)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					22 (23,9) 21 (22,8) 16 (17,4)
Zyklus 13	48	27,70 (31,33)	47	7,10 (34,71)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					21 (22,8) 16 (17,4) 10 (10,9)
Zyklus 16	26	24,40 (29,15)	26	3,80 (35,69)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					14 (15,2) 7 (7,6) 5 (5,4)
Zyklus 19	15	15,60 (21,33)	15	-6,70 (40,24)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					8 (8,7) 3 (3,3) 4 (4,3)
Zyklus 22	11	24,20 (33,63)	11	-3,00 (27,71)	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					4 (4,3) 3 (3,3) 4 (4,3)
Zyklus 25	7	28,60 (29,99)	7	0,00 (47,14)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					3 (3,3) 3 (3,3) 1 (1,1)
Zyklus 28	4	25,00 (31,91)	4	8,30 (16,67)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					3 (3,3) 1 (1,1) -
Zyklus 31	1	0,00	1	-100,0	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Zyklus 34	1	33,30	1	-66,70	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Behandlungsende (EoT)	30	23,30 (32,93)	30	6,70 (34,35)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					18 (19,6) 8 (8,7) 4 (4,3)
Diarrhö					
Screening	92	6,90 (16,04)			
Zyklus 2	84	14,70 (20,92)	84	7,10 (26,92)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					49 (53,3) 25 (27,2) 10 (10,9)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 4	80	12,90 (22,81)	80	5,40 (28,78)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					50 (54,3) 19 (20,7) 11 (12,0)
Zyklus 7	66	10,10 (17,51)	66	2,50 (25,02)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					43 (46,7) 14 (15,2) 9 (9,8)
Zyklus 10	59	6,80 (18,34)	59	-0,60 (26,62)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					41 (44,6) 8 (8,7) 10 (10,9)
Zyklus 13	48	10,40 (19,64)	48	4,20 (21,33)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					34 (37,0) 9 (9,8) 5 (5,4)
Zyklus 16	27	11,10 (20,67)	27	4,90 (31,63)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					17 (18,5) 7 (7,6) 3 (3,3)
Zyklus 19	15	17,80 (21,33)	15	17,80 (21,33)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					8 (8,7) 7 (7,6) -
Zyklus 22	11	6,10 (20,10)	11	6,10 (20,10)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					10 (10,9) 1 (1,1) -
Zyklus 25	7	19,00 (26,23)	7	19,00 (26,23)	

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					4 (4,3) 3 (3,3) -
Zyklus 28	4	25,00 (31,91)	4	25,00 (31,91)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					2 (2,2) 2 (2,2) -
Zyklus 31	1	0,00	1	0,00	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					1 (1,1) - -
Zyklus 34	1	0,00	1	0,00	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					1 (1,1) - -
Behandlungsende (EoT)	30	11,10 (18,22)	30	4,40 (20,96)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					21 (22,8) 6 (6,5) 3 (3,3)
Dyspnoe					
Screening	92	19,60 (27,58)			
Zyklus 2	83	14,10 (23,92)	83	-4,00 (26,24)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					51 (55,4) 12 (13,0) 20 (21,7)
Zyklus 4	80	14,20 (22,98)	80	-5,40 (24,56)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					47 (51,1) 11 (12,0) 22 (23,9)

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 7	66	10,60 (19,53)	66	-7,10 (23,03)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					41 (44,6) 6 (6,5) 19 (20,7)
Zyklus 10	59	10,20 (22,53)	59	-9,00 (22,17)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					41 (44,6) 3 (3,3) 15 (16,3)
Zyklus 13	48	13,20 (25,49)	48	-6,30 (20,23)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					32 (34,8) 4 (4,3) 12 (13,0)
Zyklus 16	27	11,10 (22,65)	27	-6,20 (22,72)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					17 (18,5) 3 (3,3) 7 (7,6)
Zyklus 19	15	11,10 (16,27)	15	-8,90 (26,63)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					11 (12,0) 1 (1,1) 3 (3,3)
Zyklus 22	11	9,10 (15,57)	11	-12,10 (37,34)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					11 (12,0) 1 (1,1) 3 (3,3)
Zyklus 25	7	28,60 (29,99)	7	-4,80 (40,50)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					4 (4,3) 1 (1,1) 2 (2,2)
Zyklus 28	4	8,30 (16,67)	4	0,00 (0,00)	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					4 (4,3) - -
Zyklus 31	1	0,00	1	-100,00	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Zyklus 34	1	33,30	1	-66,70	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Behandlungsende (EoT)	30	30,00 (34,30)	30	5,60 (32,85)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					16 (17,4) 8 (8,7) 6 (6,5)
Fatigue					
Screening	92	34,20 (23,55)			
Zyklus 2	83	32,10 (23,70)	83	-2,30 (23,70)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					23 (25,0) 27 (29,3) 33 (35,9)
Zyklus 4	80	30,60 (20,73)	80	-2,40 (20,48)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					28 (30,4) 24 (26,1) 28 (30,4)
Zyklus 7	66	27,60 (23,00)	66	-2,90 (22,59)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					21 (22,8) 20 (21,7) 25 (27,2)

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 10	59	26,00 (21,60)	59	-5,20 (21,26)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					22 (23,9) 13 (14,1) 24 (26,1)
Zyklus 13	48	27,30 (23,90)	48	-3,20 (20,91)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					21 (22,8) 9 (9,8) 18 (19,6)
Zyklus 16	27	28,80 (20,50)	27	0,04 (21,68)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					10 (10,9) 8 (8,7) 9 (9,8)
Zyklus 19	15	24,40 (21,08)	15	-6,70 (13,15)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					2 (2,2) 4 (4,3) 9 (9,8)
Zyklus 22	11	36,40 (31,46)	11	0,00 (29,81)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					1 (1,1) 5 (5,4) 5 (5,4)
Zyklus 25	7	36,50 (34,97)	7	-4,80 (29,30)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					2 (2,2) 2 (2,2) 3 (3,3)
Zyklus 28	4	22,20 (27,22)	4	-2,80 (13,98)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					2 (2,2) 1 (1,1) 1 (1,1)
Zyklus 31	1	33,30	1	-44,40	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Zyklus 34	1	55,60	1	-22,20	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Behandlungsende (EoT)	30	41,90 (26,53)	30	6,70 (26,68)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					7 (7,6) 15 (16,3) 8 (8,7)
Finanzielle Schwierigkeiten					
Screening	92	27,00 (29,94)			
Zyklus 2	84	25,80 (30,33)	82	0,80 (29,62)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					52 (56,5) 16 (17,4) 14 (15,2)
Zyklus 4	80	22,90 (30,74)	78	-1,70 (27,34)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					55 (59,8) 11 (12,0) 12 (13,0)
Zyklus 7	65	25,10 (28,28)	63	1,10 (26,75)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					38 (41,3) 14 (15,2) 11 (12,0)
Zyklus 10	59	26,00 (31,60)	57	-1,20 (28,15)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					40 (43,5) 8 (8,7) 9 (9,8)

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 13	48	25,00 (32,62)	47	-3,50 (35,60)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					27 (29,3) 9 (9,8) 11 (12,0)
Zyklus 16	27	19,80 (28,13)	26	-3,80 (30,30)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					19 (20,7) 3 (3,3) 4 (4,3)
Zyklus 19	15	17,80 (35,34)	15	-8,90 (29,46)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					9 (9,8) 2 (2,2) 4 (4,3)
Zyklus 22	11	39,40 (38,92)	11	6,10 (32,72)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					7 (7,6) 3 (3,3) 1 (1,1)
Zyklus 25	7	42,90 (37,09)	7	4,80 (40,50)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					4 (4,3) 2 (2,2) 1 (1,1)
Zyklus 28	4	33,30 (38,49)	4	-8,30 (16,67)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					3 (3,3) - 1 (1,1)
Zyklus 31	1	100,00	1	33,30	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					- 1 (1,1) -
Zyklus 34	1	66,70	1	0,00	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					1 (1,1) - -
Behandlungsende (EoT)	30	27,80 (31,66)	30	-1,10 (20,50)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					22 (23,9) 3 (3,3) 5 (5,4)
Schlaflosigkeit					
Screening	91	19,00 (25,89)			
Zyklus 2	82	18,30 (22,92)	81	0,80 (29,80)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					49 (53,3) 17 (18,5) 15 (16,3)
Zyklus 4	79	17,70 (22,54)	78	-0,40 (27,12)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					42 (45,7) 17 (18,5) 19 (20,7)
Zyklus 7	66	17,70 (22,81)	65	2,60 (25,89)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					35 (38,0) 17 (18,5) 13 (14,1)
Zyklus 10	59	14,70 (20,78)	58	-2,90 (27,42)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					34 (37,0) 10 (10,9) 14 (15,2)
Zyklus 13	48	16,70 (23,82)	48	-2,80 (29,04)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					27 (29,3) 9 (9,8) 12 (13,0)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 16	27	18,50 (23,27)	26	1,30 (34,62)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					13 (14,1) 7 (7,6) 6 (6,5)
Zyklus 19	15	20,00 (24,56)	15	-4,40 (30,52)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					9 (9,8) 2 (2,2) 4 (4,3)
Zyklus 22	11	27,30 (32,72)	10	-3,30 (33,15)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					4 (4,3) 3 (3,3) 3 (3,3)
Zyklus 25	7	28,60 (23,00)	6	-5,60 (25,09)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					3 (3,3) 2 (2,2) 1 (1,1)
Zyklus 28	4	25,00 (31,91)	4	8,30 (16,67)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					3 (3,3) 1 (1,1) -
Zyklus 31	1	66,70	1	0,00	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					1 (1,1) - -
Zyklus 34	1	66,70	1	0,00	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					1 (1,1) - -
Behandlungsende (EoT)	30	23,30 (26,48)	30	1,10 (32,14)	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					15 (16,3) 7 (7,6) 8 (8,7)
Übelkeit/Erbrechen					
Screening	92	10,90 (18,40)			
Zyklus 2	83	9,20 (18,63)	83	-1,80 (20,83)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					53 (57,6) 12 (13,0) 18 (19,6)
Zyklus 4	80	9,00 (20,70)	80	-1,20 (22,47)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					46 (50,0) 15 (16,3) 19 (20,7)
Zyklus 7	66	7,80 (17,10)	66	-1,50 (19,33)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					42 (45,7) 11 (12,0) 13 (14,1)
Zyklus 10	59	7,30 (14,93)	59	-2,50 (20,01)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					37 (40,2) 9 (9,8) 13 (14,1)
Zyklus 13	48	5,90 (14,78)	48	-3,80 (16,93)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					33 (35,9) 4 (4,3) 11 (12,0)
Zyklus 16	27	5,60 (13,07)	27	-3,10 (14,64)	
Status: Stabil Verslechterung Verbesserung					20 (21,7) 2 (2,2) 5 (5,4)

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 19	15	5,60 (13,61)	15	-3,30 (6,90)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					12 (13,0) - 3 (3,3)
Zyklus 22	11	16,70 (30,73)	11	4,50 (22,47)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					7 (7,6) 2 (2,2) 2 (2,2)
Zyklus 25	7	23,80 (30,21)	7	9,50 (16,27)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					5 (5,4) 2 (2,2) -
Zyklus 28	4	16,70 (33,33)	4	8,30 (16,67)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					3 (3,3) 1 (1,1) -
Zyklus 31	1	16,70	1	-33,30	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Zyklus 34	1	0,00	1	-50,00	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Behandlungsende (EoT)	30	15,60 (19,04)	30	7,20 (18,41)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					16 (17,4) 10 (10,9) 4 (4,3)
Schmerzen					

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Screening	92	22,10 (22,25)			
Zyklus 2	84	20,80 (23,69)	84	-0,80 (23,41)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					40 (43,5) 18 (19,6) 26 (28,3)
Zyklus 4	80	22,30 (23,11)	80	2,10 (21,60)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					28 (30,4) 28 (30,4) 24 (26,1)
Zyklus 7	66	21,70 (25,65)	66	2,80 (22,38)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					27 (29,3) 22 (23,9) 17 (18,5)
Zyklus 10	59	22,30 (27,27)	59	4,50 (29,00)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					22 (23,9) 19 (20,7) 18 (19,6)
Zyklus 13	48	22,60 (27,82)	48	4,90 (28,96)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					18 (19,6) 15 (16,3) 15 (16,3)
Zyklus 16	27	25,30 (29,00)	27	9,90 (30,05)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					8 (8,7) 12 (13,0) 7 (7,6)
Zyklus 19	15	23,30 (22,54)	15	4,40 (20,38)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					7 (7,6) 4 (4,3) 4 (4,3)

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 22	11	37,90 (35,03)	11	18,20 (31,14)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					2 (2,2) 6 (6,5) 3 (3,3)
Zyklus 25	7	33,30 (27,22)	7	7,10 (31,71)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					2 (2,2) 3 (3,3) 2 (2,2)
Zyklus 28	4	25,00 (31,91)	4	0,00 (13,61)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					2 (2,2) 1 (1,1) 1 (1,1)
Zyklus 31	1	33,30	1	-33,30	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Zyklus 34	1	33,30	1	-33,30	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					- - 1 (1,1)
Behandlungsende (EoT)	30	36,10 (28,73)	30	16,70 (28,03)	
Status: Stabil Verschlechterung Verbesserung					10 (10,9) 16 (17,4) 4 (4,3)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
<p>n1: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, für die nach Imputation eine Bewertung zu Beginn der Behandlung/beim Screening vorlag</p> <p>n2: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer, für die nach Imputation eine Bewertung zu Beginn der Behandlung/beim Screening und dem jeweiligen Zyklus bzw. EoT vorlag</p> <p>a: Änderung gegenüber der Baseline für die PRO Population</p> <p>b: Stabil ist definiert als $-10 < \text{Änderung gegenüber Baseline} < 10$; Verbesserung ist definiert als Änderung gegenüber Baseline ≤ -10; Verschlechterung ist definiert als Änderung gegenüber Baseline ≥ 10</p> <p>Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; MID: Minimal relevante Änderung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.2 (52)</p>					

Die Symptomatik wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Baseline-Werte für die Skalen „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhö“ lagen im Mittel bei 10,9 bzw. 6,9 Punkten in der untersuchten Population. Die durchschnittlichen Baseline-Werte für die verbleibenden Symptomskalen bewegten sich zwischen 19,0 und 34,2 Punkten.

Im Zyklus 22 lebten noch 11 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; eine weitergehende Betrachtung der Ergebnisse aus nachfolgenden Zyklen erscheint wegen der noch geringeren Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten nicht sinnvoll. Bis einschließlich Zyklus 22 wurde eine durchschnittliche Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber der Baseline in Bezug auf die Symptome Verstopfung in Zyklus 4 (+10,00), Diarrhö in Zyklus 19 (+17,80) und Schmerzen in Zyklus 22 (+18,20) festgestellt. Demgegenüber ergab sich eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber der Baseline bei den Symptomen Appetitverlust in Zyklus 19 (-11,10) und Dyspnoe in Zyklus 22 (-12,10).

Responderanalysen zeigten, dass es in Bezug auf die Symptome Appetitverlust und Dyspnoe zu jedem Erhebungszeitpunkt einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gab als an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Abgesehen von gleichen Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung im Zyklus 22 gilt diese Aussage auch für die Symptome Fatigue und Übelkeit und Erbrechen. In Bezug auf alle weiteren Symptome, d.h. Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit und Schmerzen, gab es auch Zyklen mit einem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung.

Neben dieser tendenziell positiven Wirkung von Futibatinib auf die Symptomatik zeigen die Visualisierungen der durchschnittlichen Änderungen gegenüber den Baseline-Werten für die Symptomskalen im Studienverlauf, dass keine starken Veränderungen der Symptomatik unter der Therapie für die untersuchte Population zu beobachten waren (Anhang 4-G).

Nachfolgend finden sich die Visualisierungen mittels Kaplan-Meier Plots für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte (Abbildung 9 bis Abbildung 16) für den Datenschnitt 01.10.2020. Die tabellarische Darstellung sowie die jeweiligen Gründe und Häufigkeiten von Zensurierungen finden sich im Zusatzdokument (56).

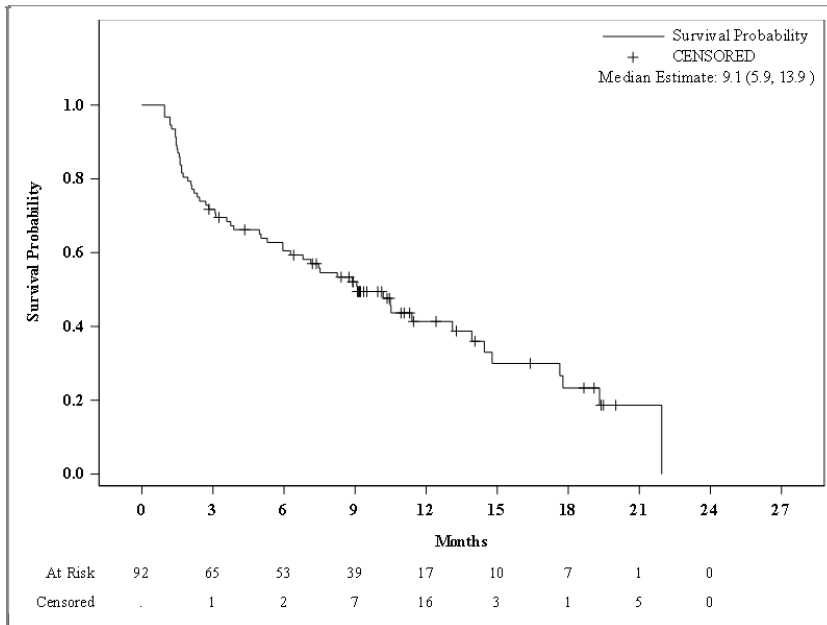


Abbildung 9: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatiniib

Quelle: Futibatiniib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.1 (56)

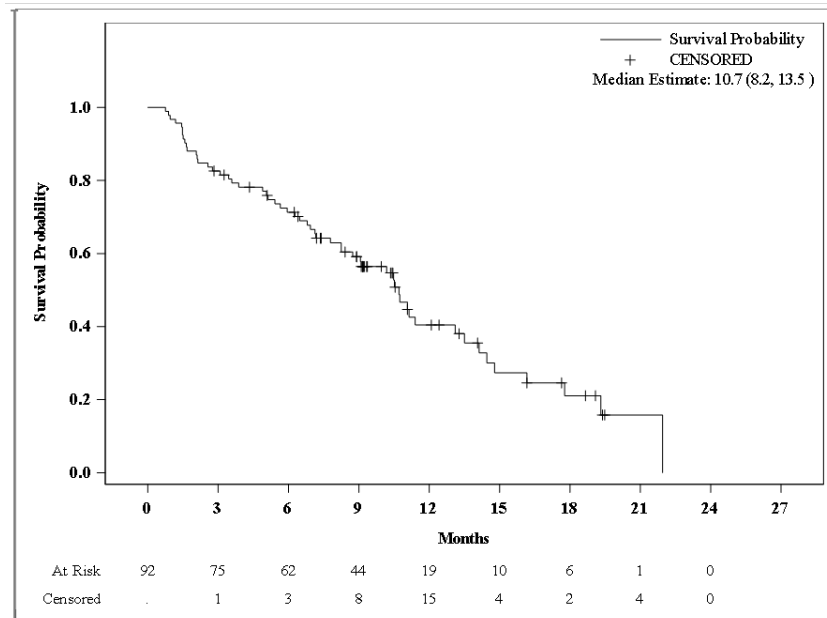


Abbildung 10: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Verstopfung, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.2 (56)

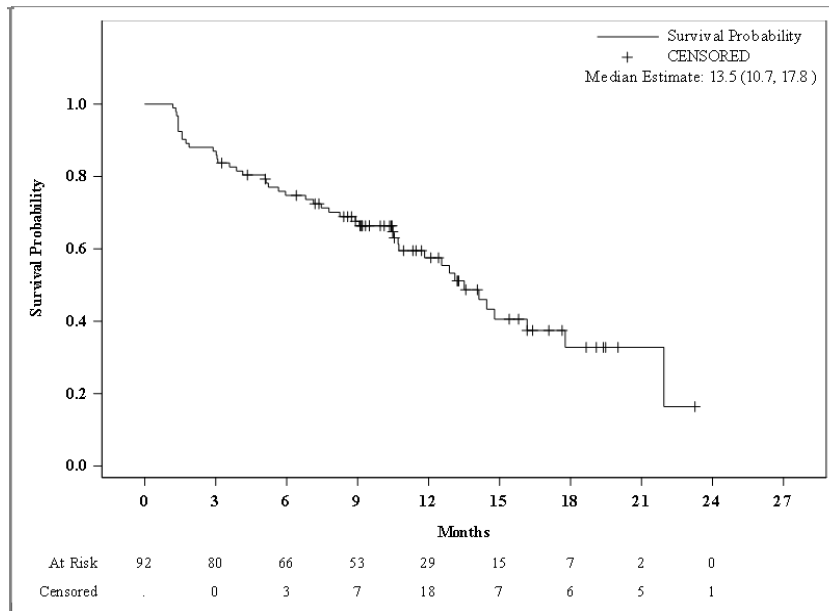


Abbildung 11: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.3 (56)

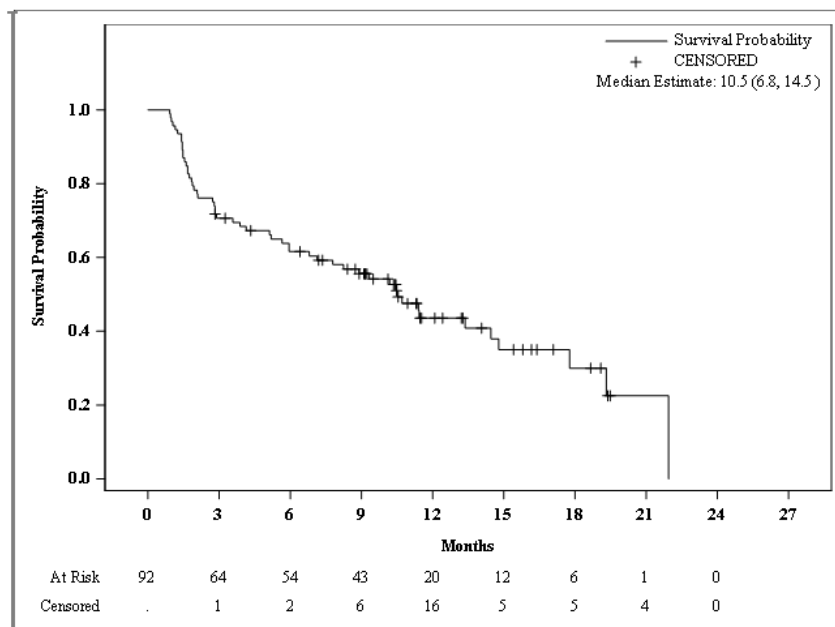


Abbildung 12: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.4 (56)

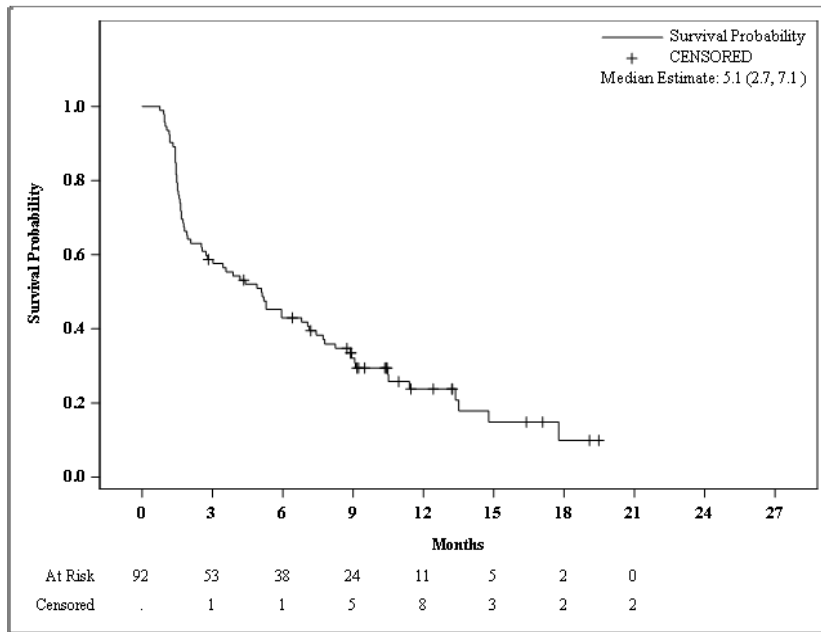


Abbildung 13: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatini

Quelle: Futibatini Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.5 (56)

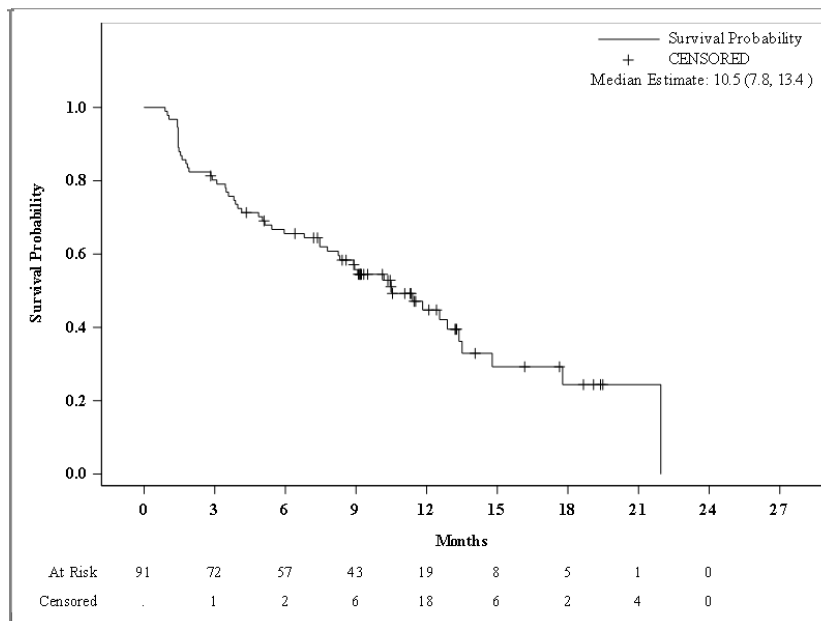


Abbildung 14: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatini

Quelle: Futibatini Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.6 (56)

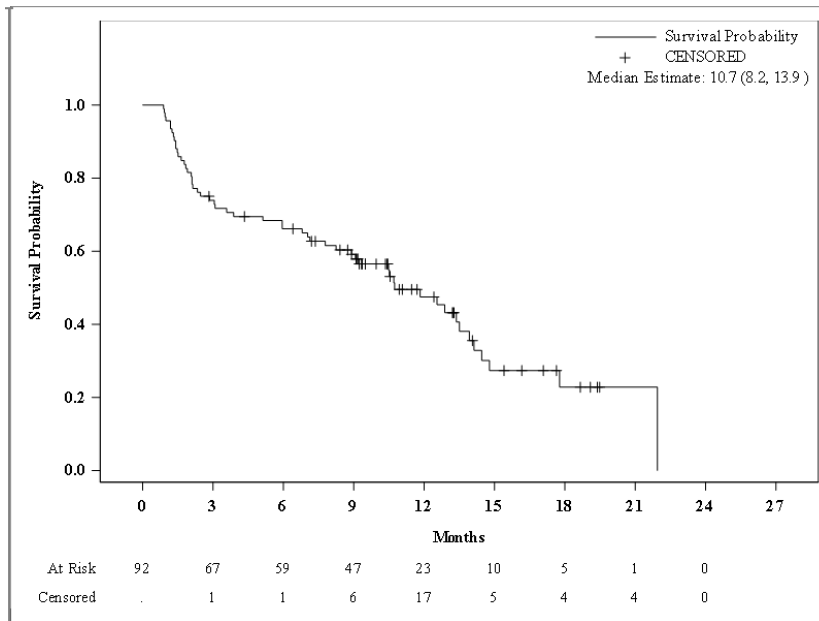


Abbildung 15: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit/Erbrechen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.7 (56)

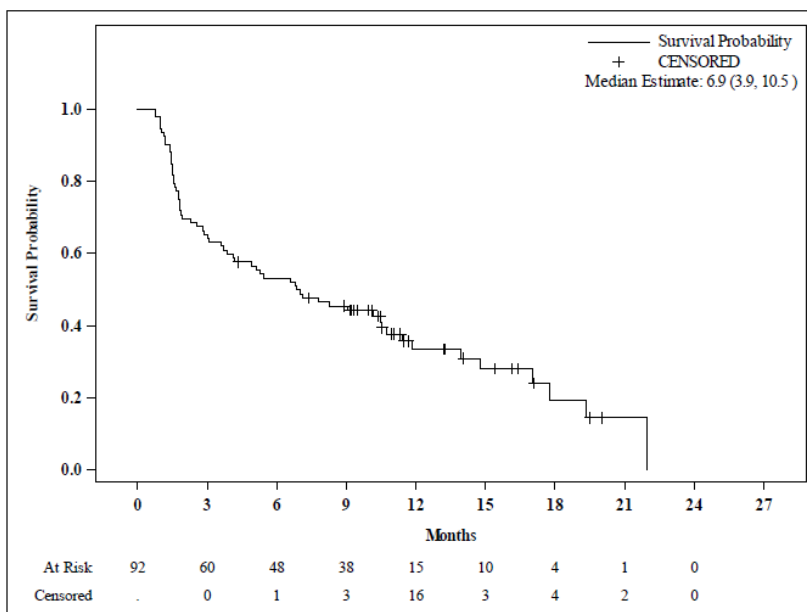


Abbildung 16: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Schmerzen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.8 (56)

Die medianen Zeiten bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte (in Monaten, [95 %-KI]) lagen bei 9,1 Monaten [5,9; 13,9] für Appetitverlust, bei 10,7 Monaten [8,2; 13,5] für Verstopfung, bei 13,5 Monaten [10,7; 17,8] für Diarrhö, bei 10,5 Monaten [6,8; 14,5] für Dyspnoe, bei 5,1 Monaten [2,7; 7,1] für Fatigue, bei 10,5 Monaten [7,8; 13,4] für

Schlaflosigkeit, bei 10,7 Monaten [8,2; 13,9] für Übelkeit/Erbrechen und bei 6,9 Monaten [3,9; 10,5] für Schmerzen (Abbildung 9 bis Abbildung 16).

4.3.2.3.2.3 Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS

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

In Tabelle 4-66 wird die Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS beschrieben, in Tabelle 4-67 die Verzerrungsaspekte, in Tabelle 4-68 die Rücklaufquoten und in Tabelle 4-69 bis Tabelle 4-70 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	<p>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</p> <p>Der EQ-5D-3L ist ein generisches, validiertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands mit einem deskriptiven Teil und einer EuroQol Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Mit der EQ-5D VAS wird der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand des Patienten auf einer vertikalen visuellen Analogskala erfasst, wobei „der beste vorstellbare Gesundheitszustand“ mit 100 und „der schlechteste vorstellbare Gesundheitszustand“ mit 0 angegeben wird. Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (15).</p> <p>Bei dem präspezifizierten Endpunkt liegt nach Pickard <i>et al.</i> (2007) eine klinisch bedeutsame Veränderung zwischen 7 oder 10 Punkten (30). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine Veränderung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet (15).</p> <p>EQ-5D VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und ist ein vom G-BA anerkannter Morbiditätsendpunkt, dessen patientenrelevanter therapeutischer Effekt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV die Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt (27).</p> <p>Der G-BA hat den EQ-5D VAS als geeignet eingestuft, um patientenrelevante Effekte in der Kategorie Morbidität in der vorliegenden Indikation zu erfassen (16).</p> <p>Die Erhebung von Patientenberichteten Ereignisse (PRO) wird in Anhang 2 der Leitlinien der EMA zur Bewertung von Krebsmedikamenten empfohlen (57).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte beim Screening und möglichst zeitnah zur Tumorbeurteilung am Ende nach jeweils zwei Zyklen (bis zu +2 Wochen) bis Zyklus 4 und danach alle drei Zyklen (± 7 Tage) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>Zensierung/Imputation</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO Population. Fehlende Werte wurden nicht imputiert (12).</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Analyse der EQ-5D VAS erfolgte für alle behandelten Patienten, für die eine Bewertung zu Beginn der Behandlung/beim Screening und mindestens eine weitere Bewertung vorlag (PRO Population).</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS“ in weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell verzerrt eingeschätzt. Der Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS war präspezifiziert und die Endpunkterheberinnen und -erheber durch das offene Design nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

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

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	88/92 (95,7)
Zyklus 2	77/84 (91,7)
Zyklus 4	74/80 (92,5)
Zyklus 7	62/66 (93,9)
Zyklus 10	54/59 (91,5)
Zyklus 13	45/48 (93,8)
Zyklus 16	26/27 (96,3)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	6/7 (85,7)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	28/30 (93,3)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer in der PRO-Population; n: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer, für die eine Bewertung zu Beginn der Behandlung/beim Screening und dem jeweiligen Zyklus bzw. EoT vorlag; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.1.3, 14B.4.2.1 (12, 52)	

In der Studie FOENIX-CCA2 war zu jedem Zeitpunkt das Quorum einer mindestens 70 %-igen Rücklaufquote erfüllt (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline MW (SD)
Screening	92	71,72 (20,31)	88	
Zyklus 2	80	72,75 (20,80)	77	-0,73 (19,41)
Zyklus 4	78	71,42 (22,83)	74	-1,04 (23,98)
Zyklus 7	66	70,89 (25,89)	62	-1,82 (29,98)
Zyklus 10	58	73,35 (24,16)	54	0,40 (30,43)
Zyklus 13	47	75,62 (21,63)	45	4,76 (26,56)
Zyklus 16	27	72,35 (27,64)	26	1,52 (35,05)
Zyklus 19	15	71,60 (23,10)	15	-0,37 (33,19)
Zyklus 22	11	67,68 (25,94)	11	2,64 (41,76)
Zyklus 25	6	58,50 (33,94)	6	0,08 (58,71)
Zyklus 28	4	40,43 (37,09)	4	-21,20 (48,29)
Zyklus 31	1	62,00	1	17,00
Zyklus 34	1	60,00	1	15,00
Behandlungsende (EoT)	30	63,87 (24,76)	28	-7,25 (24,95)
<p>n1: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, für die eine Bewertung zu Beginn der Behandlung/beim Screening vorlag n2: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer, für die eine Bewertung zu Beginn der Behandlung/beim Screening und dem jeweiligen Zyklus bzw. EoT vorlag Die Änderung gegenüber der Baseline wurde für die PRO Population berechnet. Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Futibatinib EQ VAS: Tabelle 14B.4.1.3 (58)</p>				

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem iCCA, die Futibatinib erhielten, blieb von Baseline bis einschließlich Zyklus 22 ohne klinische relevante Veränderung (Spanne mittlere Veränderung -0,73 bis 4,76) (Tabelle 4-69). Diese Aussage wird

durch die Visualisierung der durchschnittlichen Änderung gegenüber der Baseline verdeutlicht (Anhang 4-G).

In Tabelle 4-70 finden sich die Ergebnisse zur „Zeit bis zur Verschlechterung um 15 Punkte“ von EQ-5D VAS.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung um 15 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	
Anzahl Patienten mit Verschlechterung oder Tod, n (%)	56 (60,9)
Zensierte Patienten, n (%)	32 (34,8)
Lebend und ohne Verschlechterung	32 (34,8)
Gesamtzeit bis zur ersten Verschlechterung oder Tod (Monate)	
Median [95 %-KI]	9,2 [5,7; 12,6]
1. Quartile [95 %-KI]	3,7 [2,2; 5,1]
3. Quartile [95 %-KI]	16,2 [12,9; NE]
*Anteil Patienten mit Verschlechterung oder Tod (%; [95 %-KI]) wurde nur für die Patienten ermittelt, die die Frage zum EQ-VAS beantwortet hatten. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; N/n: Anzahl der Patienten Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14.4.1 (56)	

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung oder Tod betrug 9,2 Monate (95 %-KI [5,7; 12,6]) (Tabelle 4-70).

Die Visualisierung mittels Kaplan-Meier Plot findet sich in Abbildung 17.

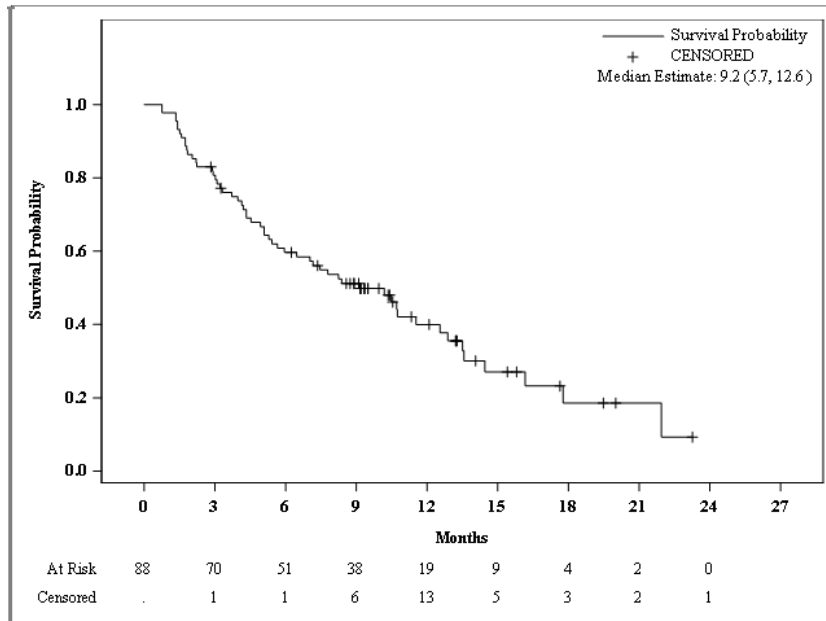


Abbildung 17: Kaplan-Meier Plot zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.9 (56)

Zusammenfassende Aussagen zur Kategorie Morbidität

Die Wirksamkeit von Futibatinib in Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde mit der vorliegenden Studie (Datenschnitt 01.10.2020) nachgewiesen. Futibatinib zeigte eine bestätigte, vom IRC gemäß RECIST Version 1.1 bewertete ORR von 41,7 % (95 %-KI [32,1; 51,9]). Damit wurde das Ziel von 20 % für diesen Endpunkt übertroffen. Die Robustheit des ORR-Effekts wurde durch drei präspezifizierte Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die Symptomatik wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Zyklus 22 lebten noch 11 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer. Responderanalysen zeigten, dass es in Bezug auf die Symptome Appetitverlust und Dyspnoe zu jedem Erhebungszeitpunkt einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gab als an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Abgesehen von gleichen Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung im Zyklus 22 gilt diese Aussage auch für die Symptome Fatigue und Übelkeit und Erbrechen. In Bezug auf alle weiteren Symptome, d.h. Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit und Schmerzen, gab es auch Zyklen mit einem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung.

Neben dieser tendenziell positiven Wirkung von Futibatinib auf die Symptomatik zeigen die Visualisierungen der durchschnittlichen Änderungen gegenüber den Baseline-Werten, dass keine starken Veränderungen der Symptomatik und des Gesundheitszustandes unter der Therapie für die untersuchte Population zu beobachten waren (Anhang 4-G).

Die medianen Zeiten bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte auf der entsprechenden EORTC QLQ-C30-Skala (in Monaten, [95 %-KI]) lagen bei 9,1 Monaten [5,9; 13,9] für Appetitverlust, bei 10,7 Monaten [8,2; 13,5] für Verstopfung, bei 13,5 Monaten [10,7; 17,8] für Diarrhö, bei 10,5 Monaten [6,8; 14,5] für Dyspnoe, bei 5,1 Monaten [2,7; 7,1] für Fatigue, bei 10,5 Monaten [7,8; 13,4] für Schlaflosigkeit, bei 10,7 Monaten [8,2; 13,9] für Übelkeit/Erbrechen und bei 6,9 Monaten [3,9; 10,5] für Schmerzen.

Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patientinnen und Patienten, der mittels EQ-5D VAS erhoben wurde, betrug 9,2 Monate (95 %-KI [5,7; 12,6]).

4.3.2.3.3.2.4 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben, deren Operationalisierung in Tabelle 4-71 dargestellt wird. In Tabelle 4-64 werden die Rücklaufquoten aufgeführt und in Tabelle 4-72 die Ergebnisse zusammengefasst.

4.3.2.3.3.2.5 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogener Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Die Operationalisierung des kompletten EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-62 dargestellt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Items für den globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität sowie mittels der folgenden Funktionsskalen wurde bewertet: <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion.

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

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

Zur Bewertung der Verzerrungsaspekte siehe Tabelle 4-63.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 (MID 10) – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität					
Screening	92	70,10 (19,41)			
Zyklus 2	84	69,30 (21,77)	83	-1,00 (22,02)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					42 (45,7) 21 (22,8) 20 (21,7)
Zyklus 4	80	70,80 (19,31)	79	0,40 (20,62)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					40 (43,5) 21 (22,8) 18 (19,6)
Zyklus 7	66	70,10 (20,93)	65	-0,50 (21,64)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					25 (27,2) 21 (22,8) 19 (20,7)
Zyklus 10	59	73,20 (17,72)	58	1,90 (22,84)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					29 (31,5) 16 (17,4) 13 (14,1)
Zyklus 13	48	72,00 (18,79)	48	0,90 (21,49)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					18 (19,6) 18 (19,6) 12 (13,0)
Zyklus 16	27	74,70 (19,40)	27	2,50 (18,61)	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					14 (15,2) 8 (8,7) 5 (5,4)
Zyklus 19	15	70,60 (14,73)	15	-1,70 (17,31)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					6 (6,5) 4 (4,3) 5 (5,4)
Zyklus 22	11	62,90 (19,85)	11	-8,30 (22,05)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					6 (6,5) 1 (1,1) 4 (4,3)
Zyklus 25	7	60,70 (28,35)	7	-4,80 (21,44)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					3 (3,3) 1 (1,1) 3 (3,3)
Zyklus 28	4	66,70 (23,57)	4	-6,30 (12,50)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					2 (2,2) - 2 (2,2)
Zyklus 31	1	66,70	1	41,70	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Zyklus 34	1	66,70	1	41,70	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,10) -
Behandlungsende (EoT)	30	59,20 (21,81)	30	-7,50 (23,30)	

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					13 (14,1) 6 (6,5) 11 (12,0)
Kognitive Funktion					
Screening	91	89,20 (16,92)			
Zyklus 2	84	86,30 (19,90)	83	-3,80 (15,90)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					57 (62,0) 7 (7,6) 19 (20,7)
Zyklus 4	80	84,40 (22,24)	79	-5,70 (15,07)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					50 (54,3) 6 (6,5) 23 (25,0)
Zyklus 7	66	87,90 (15,89)	65	-3,30 (12,22)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					40 (43,5) 8 (8,7) 17 (18,5)
Zyklus 10	59	84,70 (19,40)	58	-4,00 (14,07)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					31 (33,7) 8 (8,7) 19 (20,7)
Zyklus 13	48	81,90 (21,97)	48	-5,20 (12,47)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					29 (31,5) 4 (4,3) 15 (16,3)
Zyklus 16	27	86,40 (14,64)	27	-2,50 (12,83)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					17 (18,5) 3 (3,3) 7 (7,6)

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 19	15	86,70 (18,04)	15	1,10 (17,21)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					6 (6,5) 5 (5,4) 4 (4,3)
Zyklus 22	11	80,30 (23,35)	11	-1,50 (25,23)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					4 (4,3) 3 (3,3) 4 (4,3)
Zyklus 25	7	83,30 (16,67)	7	7,10 (26,97)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					1 (1,1) 4 (4,3) 2 (2,2)
Zyklus 28	4	91,70 (16,67)	4	4,20 (15,96)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					1 (1,1) 2 (2,2) 1 (1,1)
Zyklus 31	1	66,70	1	50,00	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Zyklus 34	1	66,70	1	50,00	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Behandlungsende (EoT)	30	81,70 (19,74)	30	-6,70 (16,72)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					19 (20,7) 2 (2,2) 9 (9,8)
Emotionale Funktion					

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Screening	91	80,30 (21,35)	91		
Zyklus 2	84	84,40 (18,92)	83	3,00 (19,73)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					52 (56,5) 18 (19,6) 13 (14,1)
Zyklus 4	80	86,00 (20,04)	79	4,70 (17,61)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					51 (55,4) 20 (21,7) 8 (8,7)
Zyklus 7	66	85,70 (19,60)	65	3,70 (16,21)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					41 (44,6) 17 (18,5) 7 (7,6)
Zyklus 10	59	83,60 (21,16)	58	2,90 (16,63)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					35 (38,0) 14 (15,2) 9 (9,8)
Zyklus 13	48	84,90 (20,82)	48	4,90 (15,55)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					28 (30,4) 13 (14,1) 7 (7,6)
Zyklus 16	27	87,70 (19,39)	27	5,90 (14,58)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					19 (20,7) 7 (7,6) 1 (1,1)
Zyklus 19	15	92,20 (11,98)	15	7,80 (17,10)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					11 (12,0) 4 (4,3) -

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

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Zyklus 22	11	78,00 (24,80)	11	-2,30 (22,39)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					5 (5,4) 2 (2,2) 4 (4,3)
Zyklus 25	7	81,00 (21,90)	7	2,40 (27,09)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					4 (4,3) 1 (1,1) 2 (2,2)
Zyklus 28	4	85,40 (17,18)	4	-2,1 (10,49)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					3 (3,3) 1 (1,1)
Zyklus 31	1	66,70	1	66,70	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Zyklus 34	1	66,70	1	66,70	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Behandlungsende (EoT)	30	78,10 (18,63)	30	-3,60 (17,19)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					21 (22,8) 3 (3,3) 6 (6,5)
Körperliche Funktion					
Screening	92	81,20 (19,10)			
Zyklus 2	83	80,40 (18,34)	83	-1,10 (17,19)	

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					49 (53,3) 15 (16,3) 19 (20,7)
Zyklus 4	80	82,50 (16,39)	80	0,80 (14,98)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					44 (47,8) 20 (21,7) 16 (17,4)
Zyklus 7	66	83,40 (18,68)	66	-0,40 (14,12)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					40 (43,5) 13 (14,1) 13 (14,1)
Zyklus 10	59	81,10 (17,12)	59	-1,40 (15,38)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					33 (35,9) 12 (13,0) 14 (15,2)
Zyklus 13	48	81,40 (16,78)	48	-2,00 (14,00)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					31 (33,7) 7 (7,6) 10 (10,9)
Zyklus 16	27	79,50 (17,34)	27	-5,20 (17,08)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					15 (16,3) 5 (5,4) 7 (7,6)
Zyklus 19	15	86,20 (12,21)	15	1,80 (13,21)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					9 (9,8) 4 (4,3) 2 (2,2)
Zyklus 22	11	76,40 (14,72)	11	-1,80 (13,36)	
Status: Stabil Verbesserung					5 (5,4)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Verschlechterung					2 (2,2) 4 (4,3)
Zyklus 25	7	71,40 (27,95)	7	-1,90 (23,00)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					3 (3,3) 2 (2,2) 2 (2,2)
Zyklus 28	4	78,30 (21,34)	4	-8,30 (16,67)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					3 (3,3) 2 (2,2) -
Zyklus 31	1	80	1	33,30	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,0) -
Zyklus 34	1	80	1	33,30	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,0) -
Behandlungsende (EoT)	30	70,90 (25,46)	30	-10,70 (23,27)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					11 (12,0) 6 (6,5) 13 (14,1)
Rollenfunktion					
Screening	91	78,40 (24,53)			
Zyklus 2	83	76,50 (26,42)	82	-1,20 (26,03)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					33 (35,9) 25 (27,2) 24 (26,1)
Zyklus 4	80	77,50 (24,61)	80	-2,30 (23,98)	

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					35 (38,0) 19 (20,7) 26 (28,3)
Zyklus 7	66	81,0 (24,27)	65	-0,80 (24,19)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					30 (32,6) 17 (18,5) 18 (19,6)
Zyklus 10	59	76,30 (24,01)	59	-3,70 (23,58)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					24 (26,1) 15 (16,3) 20 (21,1)
Zyklus 13	48	77,80 (24,15)	48	-1,40 (25,69)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					19 (20,7) 14 (15,2) 15 (16,3)
Zyklus 16	27	79,60 (22,80)	27	-2,50 (22,51)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					11 (12,0) 6 (6,5) 10 (10,9)
Zyklus 19	15	78,90 (26,33)	15	-3,30 (19,11)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					7 (7,6) 3 (3,3) 5 (5,4)
Zyklus 22	11	66,70 (33,33)	11	-9,10 (28,25)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					3 (3,3) 3 (3,3) 5 (5,4)
Zyklus 25	7	66,70 (31,91)	7	-9,50 (18,90)	
Status: Stabil Verbesserung					3 (3,3) 1 (1,1)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Verschlechterung					3 (3,3)
Zyklus 28	4	75,00 (28,87)	4	-16,70 (23,57)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					2 (2,2) - 2 (2,2)
Zyklus 31	4	66,70	1	16,70	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Zyklus 34	1	66,70	1	16,70	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Behandlungsende (EoT)	1	58,30 (33,83)	30	-21,10 (32,73)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					9 (9,8) 4 (4,3) 17 (18,5)
Soziale Funktion					
Screening	91	74,50 (27,70)			
Zyklus 2	84	79,20 (23,83)	83	4,40 (27,92)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					41 (44,6) 27 (29,3) 15 (16,3)
Zyklus 4	80	77,10 (26,96)	79	0,60 (23,94)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					31 (33,7) 22 (23,9) 26 (28,3)
Zyklus 7	66	79,80 (24,72)	65	0,80 (19,86)	

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					33 (35,9) 15 (16,3) 17 (18,5)
Zyklus 10	58	79,30 (26,36)	57	2,90 (23,60)	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					30 (32,6) 17 (18,5) 10 (10,9)
Zyklus 13	48	77,80 (26,71)	48	-0,30 (20,48)	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					22 (23,9) 12 (13,0) 14 (15,2)
Zyklus 16	27	76,50 (27,06)	27	-2,50 (23,89)	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					11 (12,0) 8 (8,7) 8 (8,7)
Zyklus 19	15	84,40 (22,24)	15	0,00 (8,91)	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					11 (12,0) 2 (2,2) 2 (2,2)
Zyklus 22	11	72,70 (28,16)	11	-1,5 (22,92)	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					4 (4,3) 3 (3,3) 4 (4,3)
Zyklus 25	7	69,00 (31,07)	7	-4,80 (18,54)	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					2 (2,2) 2 (2,2) 3 (3,3)
Zyklus 28	4	83,30 (19,25)	4	0,00 (0,00)	
Status Stabil Verbesserung					4 (4,3)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	n1	MW (SD)	n2	Änderung gegenüber Baseline ^a MW (SD)	Patienten mit Ansprechen n (%)
					MID 10 ^b
Verschlechterung					- -
Zyklus 31	1	66,70	1	33,30	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Zyklus 34	1	66,70	1	33,30	
Status Stabil Verbesserung Verschlechterung					- 1 (1,1) -
Behandlungsende (EoT)	30	70,00 (24,91)	30	-2,20 (21,77)	
Status: Stabil Verbesserung Verschlechterung					10 (10,9) 8 (8,7) 12 (13,0)
<p>n1: Anzahl Patienten bei der Visite/Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite noch an der Studie teilnahmen nach Imputation. n2: Anzahl Patienten, für die eine Bewertung zu Beginn der Behandlung/beim Screening und dem jeweiligen Zyklus bzw. EoT vorlag. a: Änderung gegenüber der Baseline für die PRO Population. b: Stabil ist definiert als $-10 < \text{Änderung gegenüber Baseline} < 10$; Verbesserung ist definiert als Änderung gegenüber Baseline ≥ 10; Verschlechterung ist definiert als Änderung gegenüber Baseline ≤ -10 Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; MID: Minimal relevante Änderung; MW: Mittelwert; N/n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.2 (52)</p>					

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Der durchschnittliche Baseline-Wert für die Skala „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“ lag bei 70,1 in der untersuchten Population. Die durchschnittlichen Baseline-Werte für die Funktionsskalen bewegten sich zwischen 74,5 und 89,2 Punkten.

Im Zyklus 22 lebten noch 11 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; eine weitergehende Betrachtung der Ergebnisse aus nachfolgenden Zyklen erscheint wegen der noch geringeren Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten nicht sinnvoll. Bis einschließlich Zyklus 22 wurde in keinem Fall eine durchschnittliche Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber der Baseline festgestellt.

Responderanalysen zeigten, dass es weder in Bezug auf die die Skala „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“ noch auf eine Funktionsskala zu jedem Erhebungszeitpunkt

einen konsistent höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gab als an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Zu keinem Erhebungszeitpunkt war der Anteil der stabilen Patientinnen und Patienten kleiner als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-72).

Die weitestgehende Aufrechterhaltung der Lebensqualität wird auch durch die Visualisierungen der durchschnittlichen Änderungen gegenüber den Baseline-Werten für die Skala „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“ und die Funktionskalen im Studienverlauf verdeutlicht (Anhang 4-G).

Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität um mindestens 10 Punkte auf der EORTC QLQ-C30-Skala betrug 5,7 Monate (95 %-KI [3,5; 8,4]) (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)	
Anzahl Patienten mit Verschlechterung oder Tod, n (%)	68 (73,9)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (25,0)
Lebend und ohne Verschlechterung	23 (25,0)
Gesamtzeit bis zur ersten Verschlechterung oder Tod (Monate)	
Median [95 %-KI]	5,7 [3,5; 8,4]
1. Quartile [95 %-KI]	2,5 [1,7; 3,0]
3. Quartile [95 %-KI]	13,2 [10,5; 16,2]
Ein Patient wurde ausgeschlossen, da keine Baseline-Werte vorlagen. Verschlechterung wurde definiert als eine Abnahme von 10 Punkten gegenüber Screening. Tod wurde als Ereignis mitgezählt. Abkürzung: KI: Konfidenzintervall Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.3 (52)	

In Abbildung 18 bis Abbildung 23 finden sich die Kaplan-Meier Plots mit den Zeiten bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte. Die tabellarische Darstellung sowie die jeweiligen Gründe und Häufigkeiten von Zensierungen finden sich im Zusatzdokument (59).

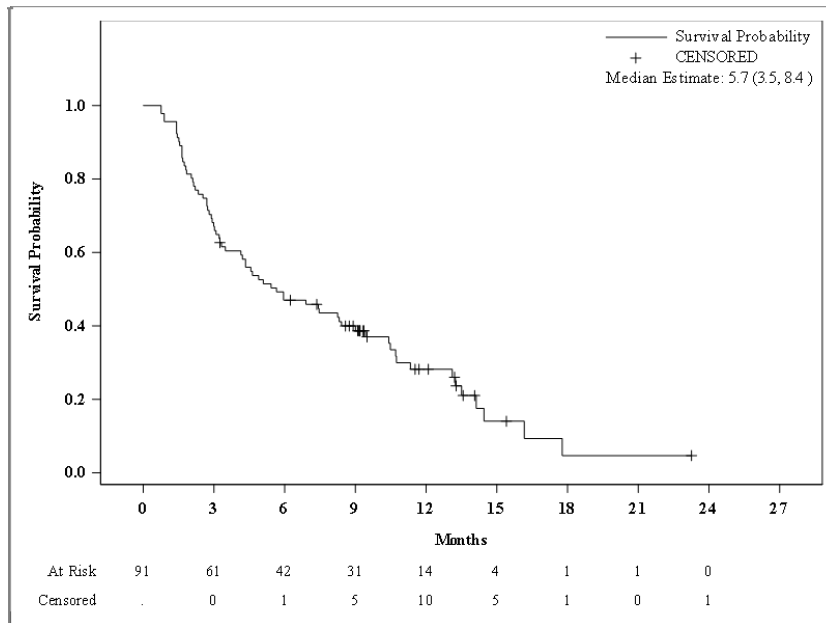


Abbildung 18: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.12 (56)

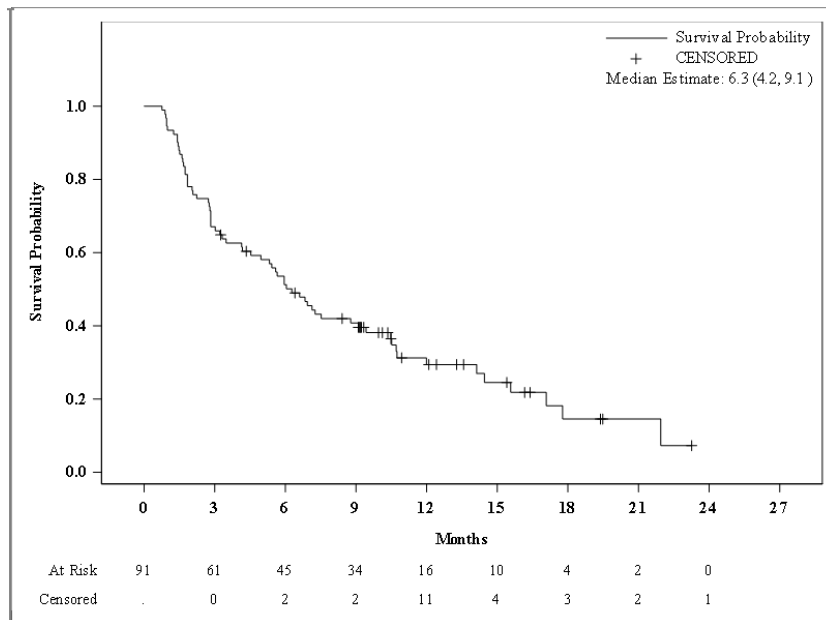


Abbildung 19: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.10 (56)

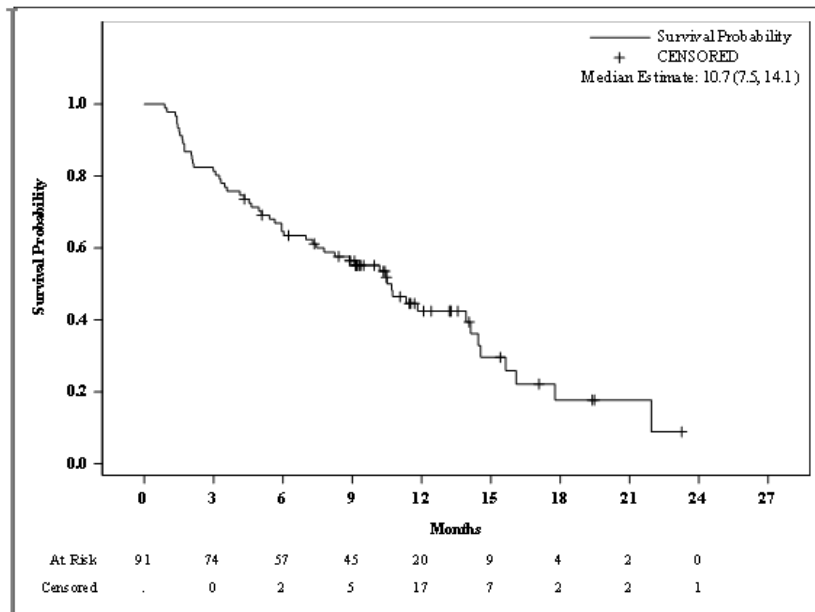


Abbildung 20: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.11 (56)

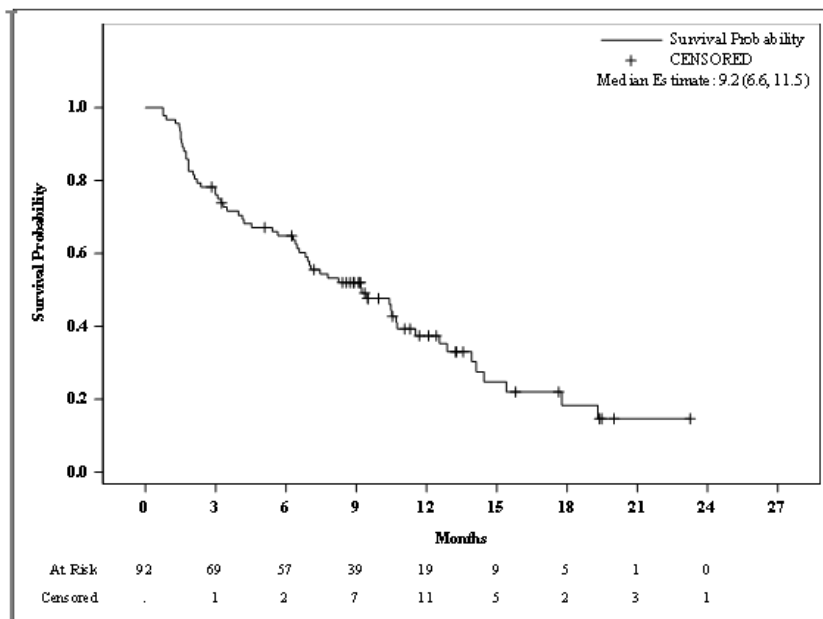


Abbildung 21: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Körperliche Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.13 (56)

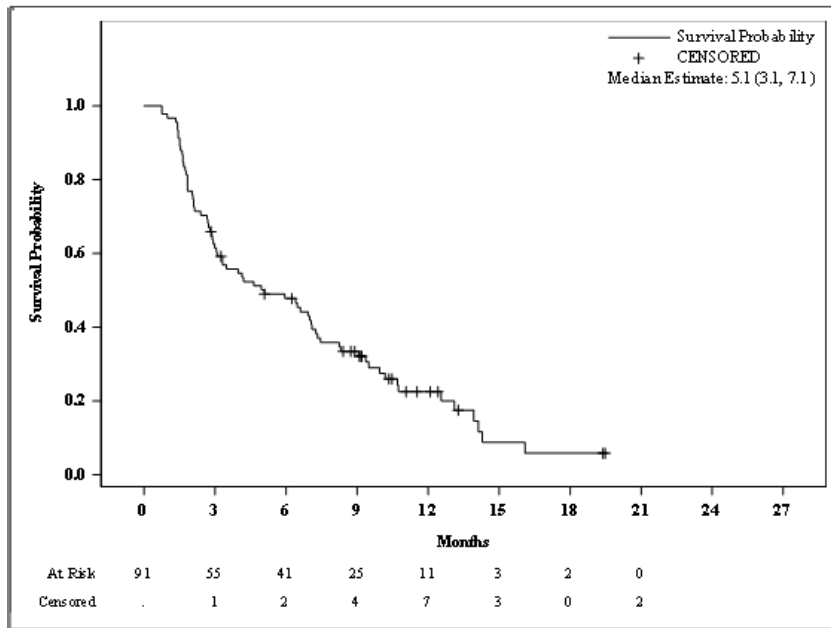


Abbildung 22: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatini

Quelle: Futibatini Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.14 (56)

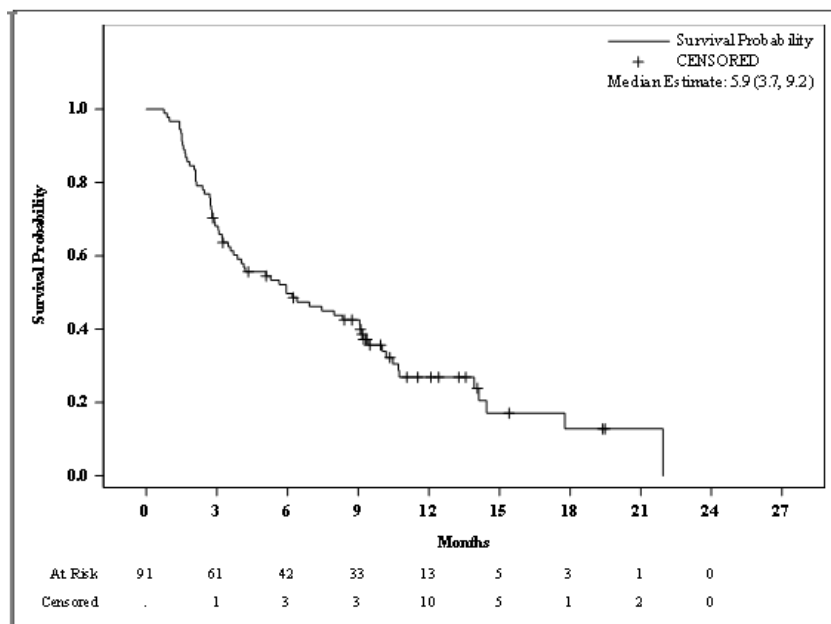


Abbildung 23: Kaplan-Meier Plot zu EORTC QLQ-C30, Soziale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte – weitere Untersuchungen mit Futibatini

Quelle: Futibatini Zusatzanalysen: Abbildung 14.2.15 (56)

Die medianen Zeiten bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte lagen für die kognitive Funktion bei 6,3 Monaten (95 %-KI [4,2; 9,1]), für die emotionale Funktion bei 10,7 Monaten (95 %-KI [7,5; 14,1]), für die körperliche Funktion bei 9,2 Monaten (95 %-KI [6,6; 11,5]), für

die Rollenfunktion bei 5,1 Monaten (95 %-KI [3,1; 7,1]) und für die soziale Funktion bei 5,9 Monaten (95 %-KI [3,7; 9,2]) (Abbildung 18 bis Abbildung 23).

Zusammenfassende Aussagen zur Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine Behandlung mit Futibatinib nicht mit einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.

Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur Verschlechterung Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität um mindestens 10 Punkte auf der EORTC QLQ-C30-Skala betrug 5,7 Monate (95 %-KI [3,5; 8,4]). Die medianen Zeiten bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte auf den EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen lagen für die kognitive Funktion bei 6,3 Monaten (95 %-KI [4,2; 9,1]), für die emotionale Funktion bei 10,7 Monaten (95 %-KI [7,5; 14,1]), für die körperliche Funktion bei 9,2 Monaten (95 %-KI [6,6; 11,5]), für die Rollenfunktion bei 5,1 Monaten (95 %-KI [3,1; 7,1]) und für die soziale Funktion bei 5,9 Monaten (95 %-KI [3,7; 9,2]).

4.3.2.3.3 Supportive Ergebnisse aus FOENIX-CCA2, Teil 1 (Phase 1, Expansionsphase) in der Kategorie Morbidität

Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt aus der Phase 1 der Studie FOENIX-CCA2 (Teil 1) werden supportiv zu den Ergebnissen der Phase 2 von FOENIX-CCA2 aufgeführt.

In FOENIX-CCA2, Teil 1 erhielten insgesamt 170 Patientinnen und Patienten die zulassungsrelevante Dosis von 20 mg Futibatinib einmal täglich. Dazu zählten 61 Patientinnen und Patienten mit iCCA und 3 Patienten mit eCCA. Von den 61 iCCA-Patienten wiesen 42 Patientinnen und Patienten Tumore mit *FGFR2*-Fusion oder-Rearrangement auf. Insgesamt 19 Patientinnen und Patienten dieser Subpopulation erfüllten die Kriterien der Zulassungspopulation, die Erkrankung war nach mindestens einer vorhergehenden systemischen Therapie (Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin) progredient und sie waren zuvor mit keinem FGFR-Inhibitor behandelt worden (45, 60).

Demografische Daten und Ausgangsmerkmale

In der zulassungsrelevanten Population von Patientinnen und Patienten mit iCCA mit *FGFR2*-Fusion/-Rearrangement (N = 19) betrug das mediane Alter 56 Jahre (Min; Max: 35; 80). 16 Patientinnen und Patienten (84,2 %) waren jünger als 65 Jahre und 15 Patienten (78,9 %) waren Frauen. Die Mehrheit war kaukasischer Abstammung (57,9 %). Der ECOG PS lag zu Beginn bei 0 (n = 10; 52,6 %) oder 1 (n = 9; 47,4 %). Das mediane Körpergewicht betrug 69 kg (Min; Max: 45,0; 94,8) bei einer medianen Größe von 166,2 cm (Min; Max: 160,0; 177,8). Die mediane Zeit seit Erstdiagnose lag bei 13,1 Monaten (Min; Max: 5,2; 36,9). Seit dem letzten Rezidiv waren im Median 1,1 Monate (Min; Max: 0,2; 8,1) vergangen bei einem medianen Alter von 61 Jahren (Min; Max: 41; 80) (Tabellen 14A.1.4.1.3 und 14A.1.4.2.1.3, (60)).

Alle Patientinnen und Patienten waren zuvor chirurgisch und mit einer Chemotherapie behandelt worden. Weitere Vortherapien bei jeweils einem Patienten (je 5,3 %) waren die palliative Radiotherapie und eine Immuntherapie. In den meisten Fällen gab es zwei vorhergehende Therapieregime (n = 11; 57,9 %), vier Patientinnen und Patienten (21,1 %)

hatten nur eine Vortherapie und jeweils zwei Patienten (je 10,5 %) hatten drei oder vier vorhergehende Krebstherapien (Tabellen 14A.1.4.2.4.3, 14A.1.4.2.3.3, 14A.1.4.2.5.3, (60)).

4.3.2.3.3.1 Endpunkt zur Tumorsprechrates „Objektive Ansprechrates“ (ORR) – supportiv

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Expansionsphase von FOENIX-CCA2, Phase 1-Teil war die ORR nach RECIST v1.1. Die Operationalisierung war wie für den Phase 2-Teil beschrieben (Tabelle 4-55). In der zulassungsrelevanten Subpopulation (N = 19) betrug die durch das IRC bestätigte ORR 21,1 % (95%-KI [6,1; 45,6]) mit vier Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten PR. Bei weiteren zehn Patientinnen und Patienten (52,6 %) war die Krankheit stabil, drei Patientinnen und Patienten (15,8 %) erlitten eine Progression und jeweils eine Patientin/ein Patient (je 5,3 %) war nicht bewertbar bzw. ein PR konnte nicht bestätigt werden (60).

4.3.2.3.3.4 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit – weitere Untersuchungen

Im Rahmen der Sicherheitsanalysen wurden die Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE), Abbrüchen wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI) beobachtet und dokumentiert. Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (14). In Tabelle 4-74 wird die Operationalisierung für den Phase 2-Teil der pivotalen Studie beschrieben, in Tabelle 4-75 die Verzerrungsaspekte und in In Tabelle 4-76 finden sich die Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter.

Tabelle 4-76 bis Tabelle 4-80 die Ergebnisse zusammengefasst.

4.3.2.3.3.4.1 Art und Häufigkeit „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Abbrüche wegen UE, UE von besonderem Interesse (AESI)“

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „UE, SUE, Abbrüche wegen UE und AESI“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	<p>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</p> <p>Laut G-BA sind UE als Gesamtraten als auch jeweils differenziert nach SOC und PT nach MedDRA sowie nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Schweregrad patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation (16).</p> <p>Generelle und spezifische Verträglichkeit</p> <p>Die Sicherheitspopulation setzte sich aus allen Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis Futibatinib erhalten hatten. Diese Sicherheitspopulation war die primäre Analysepopulation für die Zusammenfassung aller Sicherheitsdaten.</p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <p>Ein UE umfasste jegliches unerwünschte, medizinische Ereignis, das nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftrat und nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Verwendung des Studienmedikaments stand.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Symptome sowie Labor- oder instrumentelle (z. B. elektrokardiographische) Anomalien einer vorbestehenden Krankheit, wie Krebs oder andere Krankheiten, wurden nicht als UE angesehen. Jedoch wurden neu aufgetretene Symptome sowie die Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung als UE eingestuft. Darüber hinaus galt eine neue Labor- oder instrumentell nachgewiesene Anomalie mit klinischer Auswirkung (z. B. Dosisreduktion, Behandlungsverzögerung, Behandlungsabbruch) als UE, es sei denn, sie war Teil der klinischen Manifestationen einer Diagnose, die bereits als UE gemeldet wurde.</p> <p>Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das außerhalb der Nachbeobachtungszeit des Patienten auftrat (30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer neuen Antitumorthérapie, je nachdem, was zuerst eintrat), wurde nicht berücksichtigt.</p> <p>Sämtliche UE wurden im eCFR dokumentiert, gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 22.0) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert und bzgl. des Schweregrads nach CTCAE (Version 4.03) eingestuft, mit Ausnahme von Hyperphosphatämie und erhöhtem Phosphor im Blut.</p> <p>Ein möglicher kausaler Zusammenhang des UE mit der Studienmedikation wurde wie folgt klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein kausaler Zusammenhang lag vor, wenn das UE in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung des Studienmedikaments auftrat und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutraf: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE verbesserte sich oder verschwand nach vorübergehendem oder dauerhaftem Absetzen des Medikaments (positive Dechallenge) ○ UE trat bei erneuter Gabe des Medikaments wieder auf (positive Rechallenge) ○ UE war durch den klinischen Zustand des Patienten und/oder einer anderen verabreichten Therapie nicht erklärbar. <p>Dies galt auch, wenn ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden konnte und es nur Anhaltspunkte für einen kausalen Zusammenhang gab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gab keinen kausalen Zusammenhang, wenn keine Begründung für einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation vorlag, es keinen nachvollziehbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung des Studienmedikaments gab und das UE durch eine dokumentierte Vorerkrankung, eine Begleitmedikation oder den klinischen Zustand des Patienten verursacht worden sein könnte. Im Rahmen der Berichterstattung bedeutete „keine hinreichende Möglichkeit“, dass es keine Anhaltspunkte für einen kausalen Zusammenhang gab. <p>SUE waren UE, die zu einer oder mehreren der folgenden Kategorien gehörten:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. UE mit Todesfolge b. UE war lebensbedrohlich (nach Ansicht des Prüfarztes bestand ein Zusammenhang mit dem UE Lebensgefahr) c. Aufgrund des UE war ein stationärer Krankenhausaufenthalt erforderlich oder ein Krankenhausaufenthalt wurde verlängert (ausschließlich von Aufenthalten in der Notaufnahme für < 24 h, bereits geplante Hospitalisierung, Hospitalisierung aufgrund von Studienbehandlungen oder Prozeduren) d. UE führte zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Invalidität, e. Angeborene Anomalie/Geburtsfehler (wenn die Exposition gegenüber dem Studienmedikament kurz vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft nachteilige Folgen für das Kind hatte) f. Jedes andere wichtige medizinische Ereignis (das z. B. nicht zum Tod führte, lebensbedrohlich war oder einen Krankenhausaufenthalt erforderte), das jedoch nach ärztlichem Ermessen den Patienten gefährdete und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern (z. B. allergische Bronchospasmen, Blutdyskrasien, Krämpfe). <p>Alle SUE inklusiver solcher, die während der 30-tägigen Nachbeobachtung auftraten, mussten der Taiho Oncology, Incorporated Pharmakovigilanz oder einer beauftragten Person gemeldet werden. Ebenso mussten SUE, die nach der Nachbeobachtungsphase auftraten der Pharmakovigilanz gemeldet werden, wenn nach Ermessen des Prüfarztes ein Zusammenhang</p>

Studie	Operationalisierung										
	<p>mit der Gabe des Studienmedikaments vorlag.</p> <p>Multiple UE wurden für jeden Patienten und jede spezifische Kategorie zusammengefasst, wenn das Startdatum multipler UE identisch war, das Startdatum eines UE entweder am selben Tag oder einen Tag nach Verschwinden eines vorherigen UE war (zusammenhängende Ereignisse) oder das Startdatum eines UE nach dem Startdatum und vor dem Datum des Verschwindens eines vorherigen UE lag (überlappende Ereignisse).</p> <p>Wenn bei einem Patienten zwei oder mehr UE in der gleichen System-Organ-Klasse (oder mit demselben Preferred Term) mit unterschiedlichen CTCAE-Graden auftraten, wurde das Ereignis mit dem höchsten Grad für diesen Patienten in den Ergebnissen berichtet.</p> <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <p>AESI waren in einer Liste bevorzugter Begriffe zusammengefasst, die spezifische Kategorien und/oder Subkategorien unterscheidet. Diese Kategorien und Subkategorien waren nach MedDRA definiert und es wurde die zum jeweiligen Zeitpunkt aktuelle Liste verwendet. Änderungen konnten bei Erscheinen einer neuen Version von MedDRA vorgenommen werden.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines AESI (beliebigen Grades) für eine bestimmte Kategorie war definiert als die Zeit ab Beginn der Studienbehandlung und dem Datum des frühestens Auftretens des AESI.</p> <p>Die Zeiten bis zum Auftreten eines AESI (Grad 3-5) einer bestimmten Kategorie, eines behandlungsbedingten AESI (Grad 3-5 oder beliebigen Grades) einer bestimmten Kategorie oder eines AESI einer bestimmten Subkategorie war vergleichbar definiert mit der jeweiligen Spezifizierung.</p> <p>Zur Bestimmung der Zeit bis zum Verschwinden eines AESI wurden überschneidende oder überlappende AESI geclustert. Für die Ableitung von geclusterten AESI galt:</p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 1059 683 1122">Art des ausgewählten UE-Clusters</th> <th data-bbox="689 1059 1394 1122">Ableitung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 1131 683 1193">Beliebiger Grad</td> <td data-bbox="689 1131 1394 1193">Alle während der Behandlung aufgetreten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1202 683 1301">Behandlungsbedingt, beliebiger Grad</td> <td data-bbox="689 1202 1394 1301">Alle während der Behandlung aufgetreten, behandlungsbedingten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1310 683 1444">Grad 3-5</td> <td data-bbox="689 1310 1394 1444">Alle während der Behandlung aufgetreten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst. Die Zeit bis zum Verschwinden wurde basierend auf dem Datum des frühesten Grad 3-5 Eintrags definiert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1453 683 1579">Behandlungsbedingt, Grad 3-5</td> <td data-bbox="689 1453 1394 1579">Alle während der Behandlung aufgetreten, behandlungsbedingten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst. Die Zeit bis zum Verschwinden wurde basierend auf dem Datum des frühesten Grad 3-5 Eintrags definiert.</td> </tr> </tbody> </table>	Art des ausgewählten UE-Clusters	Ableitung	Beliebiger Grad	Alle während der Behandlung aufgetreten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst.	Behandlungsbedingt, beliebiger Grad	Alle während der Behandlung aufgetreten, behandlungsbedingten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst.	Grad 3-5	Alle während der Behandlung aufgetreten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst. Die Zeit bis zum Verschwinden wurde basierend auf dem Datum des frühesten Grad 3-5 Eintrags definiert.	Behandlungsbedingt, Grad 3-5	Alle während der Behandlung aufgetreten, behandlungsbedingten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst. Die Zeit bis zum Verschwinden wurde basierend auf dem Datum des frühesten Grad 3-5 Eintrags definiert.
Art des ausgewählten UE-Clusters	Ableitung										
Beliebiger Grad	Alle während der Behandlung aufgetreten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst.										
Behandlungsbedingt, beliebiger Grad	Alle während der Behandlung aufgetreten, behandlungsbedingten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst.										
Grad 3-5	Alle während der Behandlung aufgetreten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst. Die Zeit bis zum Verschwinden wurde basierend auf dem Datum des frühesten Grad 3-5 Eintrags definiert.										
Behandlungsbedingt, Grad 3-5	Alle während der Behandlung aufgetreten, behandlungsbedingten AESI derselben Kategorie wurden zusammengefasst. Die Zeit bis zum Verschwinden wurde basierend auf dem Datum des frühesten Grad 3-5 Eintrags definiert.										
	<p>Zensierung/Imputation</p> <p><u>Imputation fehlender Sicherheitsdaten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit fehlendem Startdatum wurden als behandlungsbedingte UE eingestuft • Eine Medikation ohne Angabe des Startdatums wurde als vorhergehende Medikation eingestuft • Eine Medikation ohne Angabe eines Absetzdatums wurde als Begleitmedikation eingestuft. <p>Die Regeln für Imputationen von teilweise fehlenden Datumsangaben von behandlungsbedingten UE oder Medikationen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:</p>										

Studie	Operationalisierung													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Teilweise fehlendes Start- oder Stopppdatum</th> <th>Abgeleitetes Startdatum</th> <th>Imputiertes Stopppdatum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Monat und Tag fehlend, Jahr angegeben</td> <td>1. Januar des betreffenden Jahres oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr mit dem Jahr der ersten Dosis übereinstimmte.</td> <td>31. Dezember des Jahres</td> </tr> <tr> <td>Tag fehlend, Jahr und Monat angegeben</td> <td>Erster Tag des Monats oder Datum der ersten Dosis, wenn Jahr und Monat mit dem Jahr und Monat der ersten Dosis übereinstimmten.</td> <td>Letzter Tag des Monats</td> </tr> <tr> <td>Monat fehlend, Jahr und Tag angegeben</td> <td>Januar als fehlenden Monat oder Monat der ersten Dosis, wenn die erste Dosis in dem angegebenen Jahr verabreicht wurde.</td> <td>Dezember als fehlenden Monat imputiert</td> </tr> </tbody> </table>	Teilweise fehlendes Start- oder Stopppdatum	Abgeleitetes Startdatum	Imputiertes Stopppdatum	Monat und Tag fehlend, Jahr angegeben	1. Januar des betreffenden Jahres oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr mit dem Jahr der ersten Dosis übereinstimmte.	31. Dezember des Jahres	Tag fehlend, Jahr und Monat angegeben	Erster Tag des Monats oder Datum der ersten Dosis, wenn Jahr und Monat mit dem Jahr und Monat der ersten Dosis übereinstimmten.	Letzter Tag des Monats	Monat fehlend, Jahr und Tag angegeben	Januar als fehlenden Monat oder Monat der ersten Dosis, wenn die erste Dosis in dem angegebenen Jahr verabreicht wurde.	Dezember als fehlenden Monat imputiert	
Teilweise fehlendes Start- oder Stopppdatum	Abgeleitetes Startdatum	Imputiertes Stopppdatum												
Monat und Tag fehlend, Jahr angegeben	1. Januar des betreffenden Jahres oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr mit dem Jahr der ersten Dosis übereinstimmte.	31. Dezember des Jahres												
Tag fehlend, Jahr und Monat angegeben	Erster Tag des Monats oder Datum der ersten Dosis, wenn Jahr und Monat mit dem Jahr und Monat der ersten Dosis übereinstimmten.	Letzter Tag des Monats												
Monat fehlend, Jahr und Tag angegeben	Januar als fehlenden Monat oder Monat der ersten Dosis, wenn die erste Dosis in dem angegebenen Jahr verabreicht wurde.	Dezember als fehlenden Monat imputiert												
<p>Die in der Tabelle aufgeführten Regeln wurden auch zur Bestimmung des Zyklus verwendet, in dem ein UE aufgetreten war oder eine Begleitmedikationen genutzt wurde.</p> <p>Wenn bei einem Patienten kein AESI (beliebigen Grades) in einer Kategorie auftrat, wurde die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit der maximalen Nachbeobachtungszeit jedes Probanden zensiert (d.h. für einen Probanden ohne Ereignis, der nicht mehr behandelt wurde, galt: Nachbeobachtungszeit = Datum der ersten Dosis bis zum Datum der letzten Dosis plus 30 Tage; andernfalls galt die Zeit ab erster Dosis bis zum letzten bekannten Lebenddatum).</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Generelle und spezifische Verträglichkeit (UE, SUE, AESI):</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE (Gesamt) - SUE - UE, die zum Behandlungsabbruch führten - UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE) - UE, die zum Tod führten - UE mit ≥ 10 % Inzidenz in einem Behandlungsarm - UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz in einem Behandlungsarm - SUE mit ≥ 5 % Inzidenz in einem Behandlungsarm - Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz in einem Behandlungsarm - UE, die zum Studienabbruch führten (Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv dargestellt) - AESI. 														

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

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

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für „UE, SUE, Abbruch wegen UE und AESI“ in weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Endpunkte zur Sicherheit waren im SAP präspezifiziert und die Endpunkterheberinnen bzw. -erheber durch das offene Design nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

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

In Tabelle 4-76 finden sich die Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter.

Tabelle 4-76: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „UE, SUE, Behandlungsabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 29.05.2021)
UE	103 (100,0)	103 (100,0)
SUE	40 (38,8)	42 (40,8)
Behandlungsabbruch wegen UE	8 (7,8)	11 (10,7)
UE mit Todesfolge	5 (4,9)	6 (5,8)
UE nach Schweregrad		
Grad 1	1 (1,0)	1 (1,0)
Grad 2	23 (22,3)	20 (19,4)
Grad 3	68 (66,0)	69 (67,0)
Grad 4	6 (5,8)	7 (8,8)
Grad 5	5 (4,9)	6 (5,8)
≥ Grad 3	79 (76,7)	82 (79,6)
AESI	98 (95,1)	98 (95,1)
Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; N/n: Anzahl der Patienten; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		
Quellen: Futibatinib Studienbericht: Tabellen 14B.3.2.1.1, 14B.3.2.5.1 (12) und Studienbericht Addendum Section 14: Tabellen 14B.3.2.1.1, 14B.3.2.5.1 (54)		

Bei allen Patientinnen und Patienten traten zum 1. Datenschnitt mindestens ein UE auf. Bei 79 (76,7 %) waren UE Grad ≥ 3 dokumentiert. SUE wurden bei 40 (38,8 %) der Patientinnen und Patienten gemeldet. Bei einer Patientin / einem Patienten (1,0 %) kam es zu einem lebensbedrohlichen UE, das nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes nicht mit der Studienbehandlung zusammenhing. Fünf (4,9 %) Patientinnen und Patienten hatten SUE (PT Progression), die zum Tod führten. Acht (7,8 %) Patientinnen und Patienten brachen die Therapie aufgrund von UE ab. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des 1. Datenschnitts (Tabelle 4-76).

In Tabelle 4-77 finden sich die Ergebnisse zu UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm für den Datenschnitt 01.10.2020.

Tabelle 4-77: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (28,2)
Anämie	16 (15,5)
Thrombozytopenie	11 (10,7)
Augenerkrankungen	50 (48,5)
Trockenes Auge	22 (21,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	88 (85,4)
Bauchschmerzen	22 (21,4)
Verstopfung	40 (38,8)
Diarrhoe	37 (35,9)
Trockener Mund	36 (35,0)
Übelkeit	25 (24,3)
Stomatitis	25 (24,3)
Erbrechen	20 (19,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (59,2)
Fatigue	35 (34,0)
Periphere Ödeme	14 (13,6)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)
Fieber	14 (13,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (52,4)
Harnwegsinfektion	20 (19,4)
Untersuchungen	63 (61,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	18 (17,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	26 (25,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (12,6)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (14,6)
Gewicht vermindert	19 (18,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	98 (95,1)
Verminderter Appetit	24 (23,3)
Hyperkalzämie	16 (15,5)
Hyperphosphatämie	88 (85,4)
Hyponatriämie	16 (15,5)
Hypophosphatämie	13 (12,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	56 (54,4)
Arthralgie	23 (22,3)
Rückenschmerzen	17 (16,5)
Muskelspasmen	15 (14,6)
Myalgie	15 (14,6)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)
Erkrankungen des Nervensystems	60 (58,3)
Schwindel	11 (10,7)
Geschmacksstörung	21 (20,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	78 (75,7)
Alopezie	35 (34,0)
Trockene Haut	30 (29,1)
Nagelverfärbung	14 (13,6)
Erkrankung der Nägel	16 (15,5)
Partielle Nagelablösung (Onycholyse)	16 (15,5)
Totale Nagelablösung (Onychomadese)	15 (14,6)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	22 (21,4)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabelle 12, Tabelle 14B.3.2.5.1 (12)	

Auf SOC-Ebene kamen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (n = 98; 95,1 %) gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 88; 85,4 %) am häufigsten vor. Auf PT-Ebene waren es Hyperphosphatämie (n = 88, 85,4 %), Verstopfung (n = 40, 38,8 %), Diarrhoe (n = 37, 35,9 %) und trockener Mund (n = 36, 35,0 %) sowie Alopezie (n = 35, 34,0 %) und Fatigue (n = 35, 34,0 %) (Tabelle 4-77).

In Tabelle 4-78 finden sich die Ergebnisse zu UE bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz in einem Behandlungsarm ([SOC] und [PT] nach MedDRA) für den Datenschnitt 01.10.2020.

Tabelle 4-78: UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in einem Behandlungsarm ([SOC] und [PT] nach MedDRA) – Futibatinib weitere Untersuchungen

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (28,2)
Anämie	16 (15,5)
Thrombozytopenie	11 (10,7)
Augenerkrankungen	50 (48,5)
Trockenes Auge	22 (21,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	88 (85,4)
Bauchschmerzen	22 (21,4)
Verstopfung	40 (38,8)
Diarrhoe	37 (35,9)
Trockener Mund	36 (35,0)
Übelkeit	25 (24,3)
Stomatitis	25 (24,3)
Erbrechen	20 (19,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (59,2)
Fatigue	35 (34,0)
Periphere Ödeme	14 (13,6)
Fieber	14 (13,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (52,4)
Harnwegsinfektion	20 (19,4)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)
Untersuchungen	63 (61,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	18 (17,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	26 (25,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (12,6)
Kreatininphosphokinase im Blut erhöht	10 (9,7)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (14,6)
Gewicht vermindert	19 (18,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	98 (95,1)
Verminderter Appetit	24 (23,3)
Hyperkalzämie	16 (15,5)
Hyperphosphatämie	88 (85,4)
Hyponatriämie	16 (15,5)
Hypophosphatämie	13 (12,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	56 (54,4)
Arthralgie	23 (22,3)
Rückenschmerzen	17 (16,5)
Muskelspasmen	15 (14,6)
Myalgie	15 (14,6)
Erkrankungen des Nervensystems	60 (58,3)
Schwindel	11 (10,7)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)
Geschmacksstörung	21 (20,4)
Periphere, sensorische Neuropathie	10 (9,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (28,2)
Oropharyngeale Schmerzen	10 (9,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	78 (75,7)
Alopezie	35 (34,0)
Trockene Haut	30 (29,1)
Nagelverfärbung	14 (13,6)
Erkrankung der Nägel	16 (15,5)
Partielle Nagelablösung (Onycholyse)	16 (15,5)
Totale Nagelablösung (Onychomadesse)	15 (14,6)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	22 (21,4)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.3.2.10.3 (61)	

Auf SOC-Ebene kamen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (n = 98; 95,1 %) gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 88; 85,4 %) am häufigsten vor. Auf PT-Ebene waren es Hyperphosphatämie (n = 88, 85,4 %), Verstopfung (n = 40, 38,8 %), Diarrhoe (n = 37, 35,9 %) und trockener Mund (n = 36, 35,0 %) sowie Alopezie (n = 35, 34,0 %) und Fatigue (n = 35, 34,0 %) (Tabelle 4-78).

SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (SOC- und PT-Ebene nach MedDRA) bei > 5 % der Patientinnen und Patienten wurden nicht beobachtet (Tabelle 14B.3.2.10.2, (61)), sodass keine tabellarische Darstellung der Ergebnisse erfolgt.

In Tabelle 4-79 finden sich die Ergebnisse zu den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Organsystemen und Einzelereignissen ([SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm für den Datenschnitt 01.10.2020.

Tabelle 4-79: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Organsystemen und Einzelereignissen ([SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (20,4)
Stomatitis	6 (5,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (13,6)
Fatigue	8 (7,8)
Untersuchungen	22 (21,4)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (5,8)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	10 (9,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	46 (44,7)
Hyperphosphatämie	31 (30,1)
Hyponatriämie	11 (10,7)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.3.2.10.1 (61)	

Auf SOC-Ebene kamen „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei 46 (44,7 %) der Patientinnen und Patienten am häufigsten vor, gefolgt von „Untersuchungen“ (n = 22, 21,4 %). Auf PT-Ebene kam Hyperphosphatämie (n = 31, 30,1 %) am häufigsten vor (Tabelle 4-79).

UE, die zum Behandlungsabbruch führten, traten zum Datenschnitt 01.10.2020 bei 8 (7,8 %) Patientinnen und Patienten auf. Bei zwei Patientinnen und Patienten waren die UE mit der Studienmedikation assoziiert (12). Zum zweiten Datenschnitt brachen 11 (10,7 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung ab (Tabelle 4-76).

In Tabelle 4-80 finden sich die Ergebnisse zu AESI.

Tabelle 4-80: „A priori definierte und aufgetretene AESI“ als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad – weitere Untersuchungen

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 01.10.2020)	Patienten mit Ereignis n (%) (Datenschnitt 29.05.2021)
AESI	98 (95,1)	98 (95,1)
AESI - Grad 1	9 (8,7)	9 (8,7)
AESI - Grad 2	46 (44,7)	46 (44,7)
AESI - Grad 3	42 (40,8)	42 (40,8)
AESI - Grad 4	1 (1,0)	1 (1,0)
AESI - Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
AESI - \geq Grad 3	43 (41,7)	43 (41,7)
Behandlungsbedingte Ereignisse wurden vom Prüfer als möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft, oder als UE mit fehlender Kausalität. Für jede Kategorie wurde ein Patient mit zwei oder mehr UE in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; N/n: Anzahl der Patienten Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabellen 14B.3.2.1.1, 14B.3.2.5.2 (12); Studienbericht Addendum Section 14: Tabellen 14B.3.2.1.1, 14B.3.2.5.2 (54)		

98 (95,1 %) Patientinnen und Patienten hatten zu beiden Datenschnitten mindestens ein AESI und bei jeweils 43 (41,7 %) Patientinnen und Patienten traten AESI \geq Grad 3 auf. Es wurden keine Todesfälle aufgrund eines AESI berichtet (Tabelle 4-80).

In Tabelle 4-81 finden sich die Ergebnisse der AESI auf PT-Ebene.

Tabelle 4-81: „A priori definierte und aufgetretene AESI“ auf PT-Ebene als Gesamtrate und \geq CTCAE Grad 3 – weitere Untersuchungen (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) PT	Gesamtrate Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis \geq CTCAE Grad 3 n (%)
Patienten mit mindestens einem AESI	98 (95,1)	43 (41,7)
Hepatotoxizität	28 (27,2)	13 (12,6)
Alaninaminotransferase erhöht	18 (17,5)	6 (5,8)
Aspartataminotransferase erhöht	26 (25,2)	10 (9,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (1,9)	1 (1,0)
Hyperphosphatämie	94 (91,3)	32 (31,1)
Blutphosphat erhöht	9 (8,7)	1 (1,0)
Hyperphosphatämie	88 (85,4)	31 (30,1)
Nagelerkrankungen	48 (46,6)	2 (1,9)
Nagelverfärbung	14 (13,6)	0
Nagelerkrankung	16 (15,5)	0
Nageldystrophie	3 (2,9)	0
Nagelhypertrophie	1 (1,0)	0
Nagelinfektion	1 (1,0)	0
Nagelpigmentierung	1 (1,0)	0
Nageltoxizität	1 (1,0)	0
Onychalgie	3 (2,9)	0
Onychoklasie	2 (1,9)	0
Onycholyse	16 (15,5)	0

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Sicherheitspopulation (N = 103) PT	Gesamtrate Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis ≥ CTCAE Grad 3 n (%)
Onychomadese	15 (14,6)	1 (1,0)
Onychomykose	1 (1,0)	0
Paronychie	8 (7,8)	1 (1,0)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	22 (21,4)	5 (4,9)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	22 (21,4)	5 (4,9)
Ausschlag	9 (8,7)	0
Ausschlag	5 (4,9)	0
Makulärer Ausschlag	1 (1,0)	0
Makulo-papulöser Ausschlag	2 (1,9)	0
Papulöser Ausschlag	1 (1,0)	0
Netzhauterkrankungen	8 (7,8)	0
Chorioretinopathie	2 (1,9)	0
Ablösung des retinalen Pigmentepithels	1 (1,0)	0
Makulopathie	1 (1,0)	0
Seröse Netzhautablösung	1 (1,0)	0
Subretinale Flüssigkeit	3 (2,9)	0
<p>Behandlungsbedingte Ereignisse wurden vom Prüfer als möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft, oder als UE mit fehlender Kausalität. Für jede Kategorie wurde ein Patient mit zwei oder mehr UE in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N/n: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabelle 14B.3.2.5.2 (12)</p>		

In Tabelle 4-81 finden sich die Ergebnisse der AESI auf PT-Ebene, dargestellt als Gesamtrate und ≥ CTCAE Grad 3. 98 (95,1 %) Patientinnen und Patienten hatten mindestens ein AESI und bei 43 (41,7 %) Patientinnen und Patienten traten Ereignisse des Grades 3 oder 4 auf.

AESI jeglichen Grades in der Kategorie Hepatotoxizität wurden bei 28 (27,2 %) Patientinnen und Patienten berichtet, davon bei 13 (12,6 %) Patientinnen und Patienten \geq CTCAE Grad 3. Bei einem Patienten traten drei AESI mit Schweregrad 3 auf (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase jeweils erhöht). Diese wurden jedoch von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit Futibatinib stehend klassifiziert. Sie waren im Beobachtungszeitraum abgeklungen (12).

AESI jeglichen Grades in der Kategorie Hyperphosphatämie wurden bei 94 (91,3 %) Patientinnen und Patienten berichtet, davon bei 32 (31,1 %) \geq CTCAE Grad 3, definiert als Serumphosphat > 7 mg/dL, unabhängig von den Symptomen. Kein AESI in dieser Kategorie war Grad 4 oder 5 oder führte zum Absetzen von Futibatinib (Tabelle 4-81).

AESI jeglichen Grades in der Kategorie Nagelerkrankungen wurden bei 48 (46,6 %) Patientinnen und Patienten berichtet, davon bei zwei (1,9 %) \geq CTCAE Grad 3 (jeweils 1 Ereignis mit Paronychie und Onychomadesis) (Tabelle 4-81).

PT, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten angegeben wurden, waren Nagelerkrankung und Onycholyse (jeweils $n = 16$, 15,5 %), Onychomadesis ($n = 15$, 14,6 %), Nagelverfärbung ($n = 14$, 13,6 %) und Onycholyse ($n = 10$, 14,9 %) (Tabelle 4-81).

AESI jeglichen Grades in der Kategorie palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom wurden bei 22 (21,4 %) Patientinnen und Patienten berichtet, davon bei fünf (4,9 %) \geq CTCAE Grad 3 (Tabelle 4-81).

AESI jeglichen Grades in der Kategorie Ausschlag wurden bei neun (8,7 %) Patientinnen und Patienten berichtet. PT waren Ausschlag ($n = 5$, 4,9%), makulo-papulöser Ausschlag ($n = 2$, 1,9 %), makulärer Ausschlag und palpulöser Ausschlag (jeweils $n = 1$, 1,0 %). \geq CTCAE Grad 3 Ereignisse wurden nicht berichtet (Tabelle 4-81).

AESI jeglichen Grades in der Kategorie Netzhauterkrankungen wurden bei 8 (7,8 %) Patientinnen und Patienten berichtet. PT waren subretinale Flüssigkeit ($n = 3$, 2,9 %), Chorioretinopathie ($n = 2$, 1,9 %), Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Makulopathie und seröse Netzhautablösung (jeweils $n = 1$, 1,0 %). \geq CTCAE Grad 3 Ereignisse wurden nicht berichtet (Tabelle 4-81).

Zusammenfassende Aussagen zur Kategorie Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Futibatinib ist durch geringgradige UE gekennzeichnet, die mit dem Wirkmechanismus (Hyperphosphatämie, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, gastrointestinale Symptome) und einer Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Krebs (Müdigkeit, trockener Mund und trockene Haut) vereinbar sind. Die Abbruchrate aufgrund von UE war gering.

4.3.2.3.3.5 Supportive Ergebnisse aus FOENIX-CCA2, Teil 1 (Phase 1) in der Kategorie Sicherheit

In Tabelle 4-82 finden sich die Ergebnisse zu den Gesamtraten für UE, SUE, Behandlungsabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad für den supportiven Phase 1-Teil von FOENIX-CCA2.

Tabelle 4-82: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „UE, SUE, Behandlungsabbrüche wegen UE, Todesfälle und UE nach Schweregrad“ – supportiver Phase 1-Teil

Studie FOENIX-CCA2, Teil 1 Zulassungsrelevante Population (N = 19)	Patienten mit Ereignis n (%)
UE	19 (100,0)
SUE	9 (47,4)
Behandlungsabbruch wegen UE	0
UE mit Todesfolge	2 (10,5)
UE nach Schweregrad	
Grad 1	1 (5,3)
Grad 2	5 (26,3)
≥ Grad 3	13 (68,4)
Abkürzungen: N/n: Anzahl der Patienten; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabellen 14A.3.2.1.3, 14A.3.2.4.3 (45, 60)	

Bei allen Patientinnen und Patienten (N = 19) wurde ein UE dokumentiert, überwiegend ≥ Grad 3 (n = 13, 68,4 %). Bei neun (47,4 %) Patientinnen und Patienten wurde ein SUE dokumentiert. Zwei Patientinnen und Patienten verstarben. Ein Behandlungsabbruch wegen UE kam nicht vor (Tabelle 4-82).

In Tabelle 4-83 finden sich die Ergebnisse zu UE auf SOC- und PT-Ebene bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm für den supportiven Phase 1-Teil von FOENIX-CCA2.

Tabelle 4-83: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen ([SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm – supportiver Phase 1-Teil

Studie FOENIX-CCA2, Teil 1 SOC, PT Zulassungsrelevante Population (N = 19)	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (94,7)
Übelkeit	10 (52,6)
Diarrhoe	8 (42,1)
Verstopfung	7 (36,8)
Abdominalschmerzen	6 (31,6)
Erbrechen	6 (31,6)
Mundtrockenheit	5 (26,3)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	4 (21,1)
Stomatitis	4 (21,1)
Schmerzen im Oberbauch	2 (10,5)
Dyspepsie	2 (10,5)
Obere gastrointestinale Blutung	2 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (94,7)
Hyperphosphatämie	18 (94,7)
Hyperkalzämie	5 (26,3)
Hypophosphatämie	4 (21,1)
Hyperglykämie	3 (15,8)
Verminderter Appetit	2 (10,5)
Hypokaliämie	2 (10,5)

Studie FOENIX-CCA2, Teil 1 SOC, PT Zulassungsrelevante Population (N = 19)	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (73,7)
Alopezie	8 (42,1)
Trockene Haut	6 (31,6)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	4 (21,1)
Nagelverfärbung	3 (15,8)
Partielle Nagelablösung (Onycholyse)	3 (15,8)
Erkrankung der Nägel	2 (10,5)
Überempfindlichkeit der Nägel (Onychalgia)	2 (10,5)
Hautausschlag	2 (10,5)
Hautmasse	2 (10,5)
Untersuchungen	12 (63,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (26,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (26,3)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (15,8)
Kreatininphosphokinase im Blut erhöht	2 (10,5)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (10,5)
Gewicht vermindert	2 (10,5)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (57,9)
Geschmacksstörung (Dysgeusie)	3 (15,8)
Sensibilitätsstörung (Hypästhesie)	3 (15,8)
Schwindel	2 (10,5)

Studie FOENIX-CCA2, Teil 1 SOC, PT Zulassungsrelevante Population (N = 19)	Patienten mit Ereignis n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (52,6)
Fatigue	5 (26,3)
Asthenie	3 (15,8)
Brustschmerzen (nicht-kardial)	2 (10,5)
Fieber	2 (10,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (52,6)
Harnwegsinfektion	2 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (52,6)
Arthralgie	5 (26,3)
Rückenschmerzen	2 (10,5)
Muskelermüdung	2 (10,5)
Muskelspasmen	2 (10,5)
Myalgie	2 (10,5)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (10,5)
Augenerkrankungen	9 (47,4)
Verschwommenes Sehen	4 (21,1)
Trockenes Auge	3 (15,8)
Wimpernwachstum	2 (10,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (31,6)
Anämie	4 (21,1)
Thrombozytopenie	2 (10,5)

Studie FOENIX-CCA2, Teil 1 SOC, PT Zulassungsrelevante Population (N = 19)	Patienten mit Ereignis n (%)
Hepatobiliäre Erkrankungen	6 (31,6)
Hyperbilirubinämie	2 (10,5)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (21,1)
Angst	2 (10,5)
Insomnie	2 (10,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (21,1)
Nasenbluten	2 (10,5)
Die Zusammenfassung umfasst alle Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis und 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet wurden. Die Begriffe für UE wurden mit MedDRA Version 17.0 kodiert. UE wurden anhand der CTCAE-Version 4.03 eingestuft. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: System-Organ-Klasse; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabelle 14A.3.2.4.3 (60)	

Auf SOC-Ebene kamen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils mit n = 18; 94,7 %) am häufigsten vor. Auf PT-Ebene kamen Hyperphosphatämie (n = 18; 94,7 %) und Übelkeit (n = 10; 52,6 %) am häufigsten vor.

4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

In Tabelle 4-84 findet sich eine Übersicht über die in der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil präspezifizierten Subgruppen für den primären Endpunkt ORR und in Tabelle 4-85 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ORR (unabhängige Prüfung), Datenschnitt 01.10.2020.

Tabelle 4-84: Präspezifizierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) in der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil

Subgruppen, Wirksamkeitspopulation (N = 103)
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
Geschlecht (männlich, weiblich)
Region (Nordamerika, Europa, Asien/Pazifik, Japan)
Ethnie (Kaukasier, Schwarze oder Afro-Amerikaner, Asiaten/Orientalen, Andere)
ECOG Performance Status zu Beginn (0, 1)
Vorhergehende systemische Therapie (1, 2, ≥ 3)
Vorhergehende chirurgische Resektion des Primärtumors (ja, nein)
FGFR2-Status (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement)*, getestet durch lokales Labor (kommerzieller Test wurde dem Klinikarzt zur Verfügung gestellt) und/oder getestet durch zentrales Labor (Verwendung des Assays der klinische Studie)
* Für Subgruppenanalysen wurden nur die Daten von Patienten mit Tumorgewebeproben (FFPE) verwendet, die mit Assays von FMI analysiert wurden und für die Laborberichte vorlagen (s. Kapitel 4.2.5.5) Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; FMI: Foundation Medicine, Inc.; N: Anzahl der Patienten. Quellen: Futibatinib Studienbericht und Statistischer Analyseplan (12, 31)

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR), unabhängige Prüfung – weitere Untersuchungen mit Futibatinib (Datenschnitt 01.10.2020)

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Wirksamkeitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ansprechen n/N	ORR (%) ^a [95 %-KI]
Alle Patienten	43/103	41,7 [32,1; 51,9]
Alter		
< 65 Jahre	28/80	28 (35) [24,7; 46,5]
≥ 65 Jahre	15/23	65,2 [42,7; 83,6]
Geschlecht		
männlich	17/45	37,8 [23,8; 53,5]
weiblich	26/58	44,8 [31,7; 58,5]
Region		
Nordamerika	19/47	40,4 [26,4; 55,7]
Europa	13/28	46,4 [27,5; 66,1]

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Wirksamkeitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ansprechen n/N	ORR (%) ^a [95 %-KI]
Asien/Pazifik	7/14	50,0 [23,0; 77,0]
Japan	4/14	28,6 [8,4; 58,1]
Ethnie		
Kaukasier	21/51	41,2 [27,6; 55,8]
Schwarze oder Afro-Amerikaner	4/8	50,0 [15,7; 84,3]
Asiaten/Orientalen	13/30	43,3 [25,5; 62,6]
Andere	5/14	35,7 [12,8; 64,9]
ECOG Performance Status zu Beginn		
0	22/48	45,8 [31,4; 60,8]
1	21/55	38,2 [25,4; 52,3]
Vorhergehende systemische Therapie		
1	18/48	37,5 [24,0; 52,6]
2	12/31	38,7 [21,8; 57,8]
≥ 3	13/24	54,2 [32,8; 74,4]
Vorhergehende chirurgische Resektion des Primärtumors		
ja	11/21	52,4 [29,8; 74,3]
nein	32/82	39,0 [28,4; 50,4]
FGFR2-Status ^b (N = 103)		
<i>FGFR2</i> -Fusion (n = 80)	35/80	43,8 [32,7; 55,3]
<i>FGFR2</i> -Rearrangement (n = 23)	8/23	34,8 [16,4; 57,3]
Vorhergehende (neo-)adjuvante Therapie		
ja	¼	25,0 [0,6; 80,6]
nein	42/99	42,4 [32,5; 52,8]

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Wirksamkeitspopulation (N = 103)	Patienten mit Ansprechen n/N	ORR (%) ^a [95 %-KI]
a: Die objektive Ansprechrates basierte auf dem bestätigten PR/CR. b: Der finale FGFR2-Status wurde für N = 103 Patientinnen und Patienten abgeleitet aus den Ergebnissen der Analysen des zentralen FMI-Labors, des lokalen FMI-Labors und des lokalen Labors (vorrangig in dieser Reihenfolge). Das exakte 95 %-KI der Tumoransprechrates war zweiseitig und wurde nach Clopper-Pearson berechnet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrates; PR: Partielles Ansprechen Quelle: Futibatinib Studienbericht: Abbildung 3, Tabellen 14B.2.1.1.4, 14B.2.1.1.11, 14B.2.1.1.13, Abbildung 14B.2.3.1 (12)		

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitspopulation für den Endpunkt ORR sind in Tabelle 4-85 dargestellt. Die ORR war konsistent über die untersuchten Subgruppen, d.h. Geschlecht, Region, Ethnie, ECOG Performance Status zu Beginn, vorhergehende systemische Therapie, vorhergehende chirurgische Resektion des Primärtumors, FGFR2-Status und vorhergehende (neo-)adjuvante Therapie mit 95 %-KI-Werten, die die primäre ORR von 41,7 % umfassten. Ausnahme waren Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit einer numerisch höheren ORR (ORR: 65,2 %, (95 %-KI [42,7; 83,6])). Aussagen zu Effektmodifikationen lassen sich aufgrund des Studiendesigns nicht machen.

In Tabelle 4-86 sind die Ergebnisse für die 93 Patientinnen und Patienten der Studienpopulation (N = 103) dargestellt, für die eine Befundung mittels FMI-Methodik vorlag.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten mit *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement für den Endpunkt „Objektive Ansprechrates (ORR)“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	Patienten mit Ansprechen n/N	ORR (%) ^a [95 %-KI]
Patienten mit <i>FGFR2</i>-Fusion oder -Rearrangement (N = 93) ^b: FMI Studienassay (n = 68)/ kommerzieller Assay (n = 26)		
<i>FGFR2</i> -Fusion oder -Rearrangement	40/93	43,0 [32,8; 53,7]6
Patienten mit <i>FGFR2</i>-Fusion oder -Rearrangement: FMI Studienassay, zentral bestätigt (N = 68)		
<i>FGFR2</i> -Fusion oder -Rearrangement	27/68	39,7 [28,0; 52,3]
a: Die objektive Ansprechrates basiert auf dem bestätigten PR/CR. b: 68 Patienten mit FMI Studienassay und 26 mit kommerziellem FICDx FMI Assay getestet. Das exakte 95 %-KI der Tumoransprechrates war zweiseitig und wurde nach Clopper-Pearson berechnet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrates; PR: Partielles Ansprechen Quelle: Futibatinib Studienbericht: Tabellen 37-38 (12)		

In Tabelle 4-86 finden sich die Ergebnisse zu den ORR-Analysen für Patientinnen und Patienten mit einer Befundung mittels FMI-Methodik. Unabhängig von der Verwendung eines FMI Studienassays oder eines kommerzieller Assays war die ORR vergleichbar und auch mit

der ORR für die Gesamtpopulation (Tabelle 4-85) vergleichbar, bei der neben den FMI Assays auch Prüfungen durch Prüfärzte/lokale Radiologen erfolgte.

4.3.2.3.4 Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen

4.3.2.3.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.3.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche

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

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

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

Für den indirekten Vergleich wurde für Futibatinib die Zulassungsstudie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2), Phase 2-Teil herangezogen (Tabelle 4-87). Die Suche nach Studien mit

Pemigatinib, die sich für einen indirekten Vergleich von Futibatinib mit Pemigatinib eignen, ist nachfolgend in den Abschnitten 4.3.2.3.4.1.2 bis 4.3.2.3.4.1.4 dargestellt.

Tabelle 4-87: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekter Vergleich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2)	ja	ja	abgeschlossen	Datenschnitt Phase 1 (Dosis-Eskalation): 12. Juli 2019 Datenschnitt Phase 1 (Expansion): 30. Juni 2019 Erster Datenschnitt Phase 2: 01.10.2020 Zweiter Datenschnitt Phase 2: 29.05.2021*	Phase 1-Teil: Dosis-Eskalation und Expansion Phase 2-Teil: Futibatinib Monotherapie, 20 mg, oral, QD, selbst verabreicht, kontinuierlich an jedem Tag eines 21-tägigen Zyklus
*Daten des zweiten Datenschnitts des Phase 2-Teils wurden für den indirekten Vergleich verwendet. Abkürzung: QD: Einmal täglich Quellen: (12, 13, 45)					

Die Informationen in Tabelle 4-87 haben den Stand vom 15.03.2024.

4.3.2.3.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Mit Hilfe der systematischen bibliografischen Recherche zur Identifizierung von RCT zu Pemigatinib für indirekte Vergleiche in der Indikation Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, konnte keine RCT für indirekte Vergleiche mit Pemigatinib identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2). Aus dem Grund wurde eine Suche nach nicht randomisierten Studien mit Pemigatinib vorgenommen:

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für indirekte Vergleiche

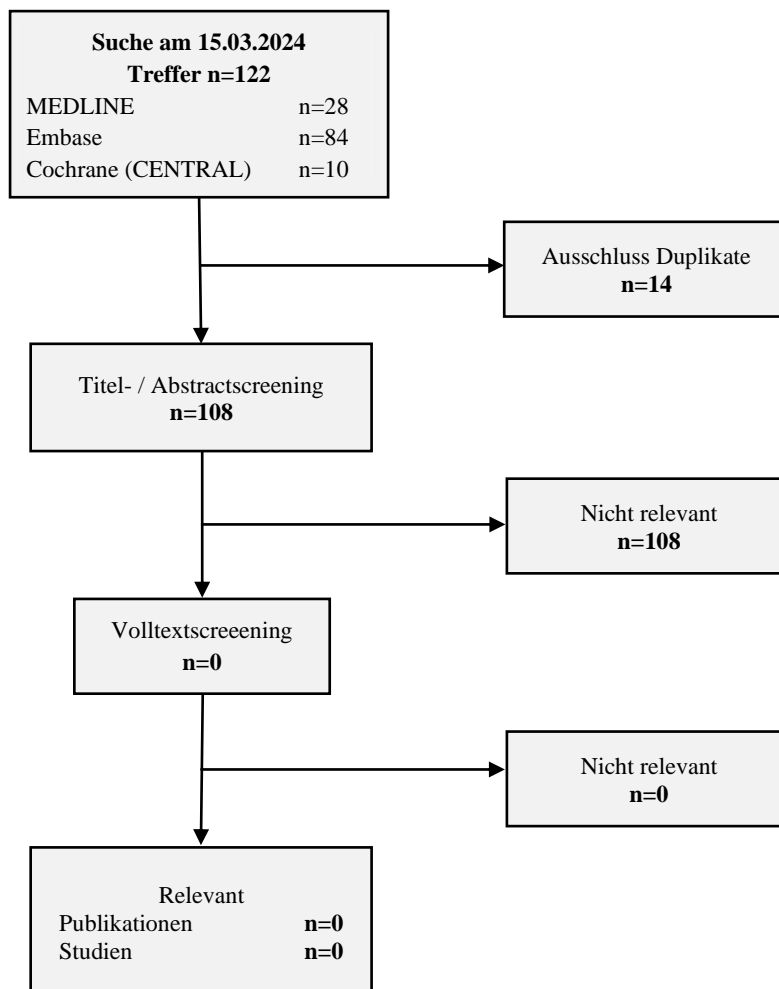


Abbildung 24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von nicht randomisierten vergleichenden Studien zu Pemigatinib für indirekte Vergleiche in der vorliegenden Indikation hat den Stand vom 15.03.2024 in allen drei beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 122 Treffer. Nach Ausschluss von 14 Duplikaten wurden die verbliebenen 108 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 24) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Es konnten keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche identifiziert werden.

Suche nach weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche

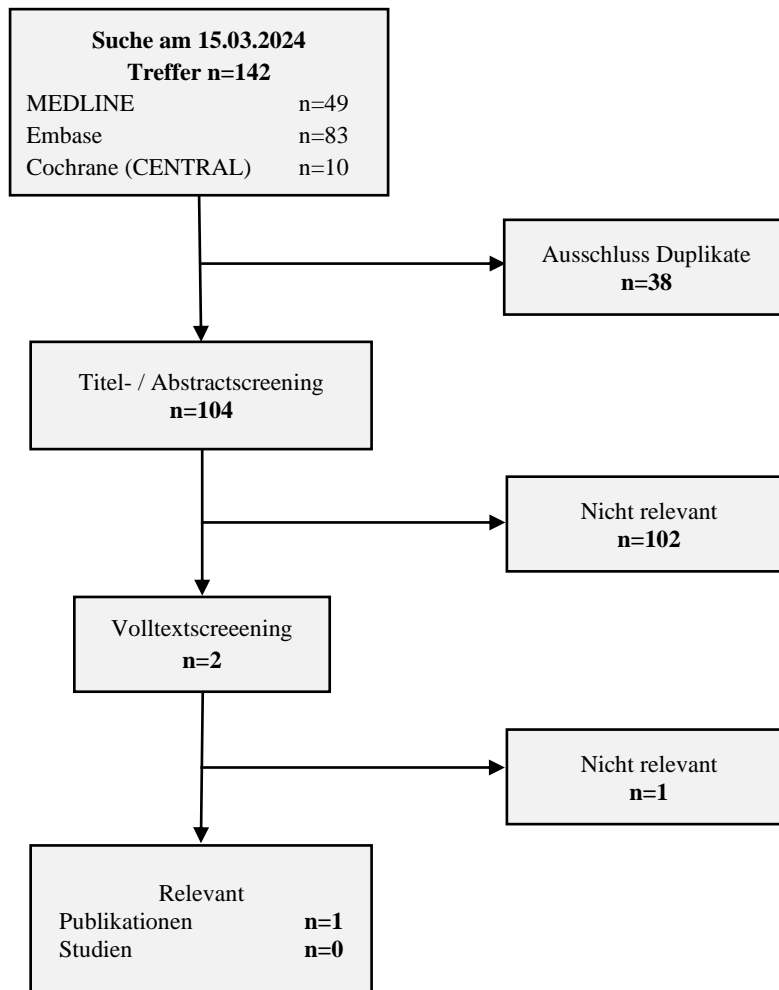


Abbildung 25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen zu Pemigatinib für indirekte Vergleiche in der vorliegenden Indikation hat den Stand vom 15.03.2024 in allen drei beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 142 Treffer. Nach Ausschluss von 38 Duplikaten wurden die verbliebenen 104 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 25) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Es wurden zwei Treffer im Volltext analysiert. Dies führte zur Identifizierung einer relevanten Publikation. Bei dem als relevant eingestuften Treffer handelt es sich um die Publikation von Abou-Alfa *et al.* (2020; (20)) zu der Studie FIGHT-202. Die Studie erfüllte die Einschlusskriterien und wurde für den indirekten Vergleich mit Pemigatinib im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Die Recherchen in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken für RCT mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche lieferten keine relevanten Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.3).

Die Recherchen in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche lieferten keine relevanten Ergebnisse.

Die Recherchen wurden am 15.03.2024 durchgeführt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemigatinib (zVT)

Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienresultatdatenbanken – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienresultatdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FIGHT-202	ClinicalTrials.gov (62) EU Clinical Trials Register (63) WHO ICTRP Search Portal (64) PharmNet.Bund Clinical (65)	nein	ja (20)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienresultatdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Informationen in Tabelle 4-88 haben den Stand vom 15.03.2024.

4.3.2.3.4.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA für RCT mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche lieferte keine relevanten Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.4).

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA für nicht randomisierte vergleichende Studien mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche lieferte keine relevanten Ergebnisse.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA für weitere Untersuchungen mit Pemigatinib für indirekte Vergleiche ergab einen Treffer. Dabei handelte es sich um Modul 4A zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit *FGFR2*-Fusion oder *FGFR2*-Rearrangement, nach mind. 1 Vortherapie, (25)). Beschrieben wurden die Ergebnisse der Studie FIGHT-202, die die Einschlusskriterien erfüllte und für den indirekten Vergleich mit Pemigatinib im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen wurde.

Die Recherchen wurden jeweils am 15.03.2024 durchgeführt.

4.3.2.3.4.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.4.1.1, 4.3.2.3.4.1.2, 4.3.2.3.4.1.3 und 4.3.2.3.4.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-89: Studienpool – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	ja	ja	nein	ja (12, 13)	ja (48–51)	ja (8, 10, 47)
FIGHT-202	nein	nein	ja	nein	ja (62–65)	ja (20, 25)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.3.4.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen für den indirekten Vergleich

Die Methodik des indirekten Vergleichs wird in Kapitel 4.2.5.6 beschrieben.

4.3.2.3.4.2.1 Systematische Literaturrecherche

Wie in Kapitel 4.3.2.3.4.1 dargestellt, resultiert aus der SLR für Futibatinib nur die Studie FOENIX-CCA2 und für Pemigatinib nur die Studie FIGHT-202. Dies entspricht dem Ergebnis der in dem Studienbericht zum indirekten Vergleich durchgeführten SLR (36).

4.3.2.3.4.2.2 Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien und Ausgangscharakteristika

4.3.2.3.4.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

In Tabelle 4-90 findet sich die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zu weiteren Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib. Beide Studien, FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil und FIGHT-202, waren multizentrische Studien, die jeweils Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, irresektablen und/oder metastasierten iCCA mit *FGFR2*-Fusion oder -Rearrangement, die nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Therapie progredient waren, eingeschlossen hatten. Der Studienzeitraum war 2014 - 2022 (FOENIX-CCA2) bzw. 2017 - 2021 (FIGHT-202) (12, 25). Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1. Zudem wurden

vergleichbare sekundäre Endpunkte wie Gesamtüberleben, Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

In Tabelle 4-91 bis Tabelle 4-94 werden die Studien charakterisiert. Für den indirekten Vergleich wurden von FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil Daten des Datenschnitts vom 29.05.2021 und von FIGHT-202, Kohorte A vom 07.04.2020 verwendet.

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

Tabelle 4-90: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Futibatinib (zbAM): N = 103						
FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	s. Tabelle 4-42					
Studie mit Pemigatinib (zVT): N = 107						
FIGHT-202	offene, einarmige Studie	Erwachsene mit inoperablem, fortgeschrittenen/metastasierten Cholangiokarzinom mit <i>FGFR2</i> -Translokation, die nach mindestens einer vorherigen Linie systemischer Therapie fortgeschritten sind	Kohorte A: <i>FGFR2</i> -Translokation (n = 107; n = 108 zum 4. Datenschnitt vom 07.04.2020)* Kohorte B: Andere FGF/FGFR-Veränderungen (n = 20) Kohorte C: negativ für FGF/FGFR-Veränderungen (n = 18, n = 17 zum 4. Datenschnitt vom 07.04.2020)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 22.03.2019 (Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 30.08.2019 3. Datenschnitt: 15.10.2019 4. Datenschnitt: 07.04.2020 Nachbeobachtung: Safety: 30-35 Tage nach Beendigung der Studie Status der Krankheit (bei Probanden die Studie abgebrochen haben aus anderen	Europa (u.a. Deutschland, Frankreich, Polen), Nordamerika, Asien 1/2017 – 06/2021	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrate (ORR) in Probanden mit <i>FGFR2</i>-Translokationen (Kohorte A) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. Die ORR war definiert als Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen (Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen ($\geq 30\%$ Abnahme der Summe der längsten

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p>Gründen als Progression): alle 9 Wochen nach Abbruch bis zum Start der nächsten Therapie, Progression, Tod oder Widerruf durch Proband</p> <p>Survival: Nach letzter Dosis Studienmedikament/ Progression/neue Behandlung alle 12 Wochen nach Ende der Studie bis zum Tod oder Widerruf durch den Probanden</p>			<p>Durchmesser der Zielläsionen) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien zeigten</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (DoR), definiert als die Zeit von dem ersten Gesamtansprechen, die zu einem objektiven Ansprechen des Tumors auf die frühere fortschreitende Erkrankung beiträgt, basierend auf den Kriterien von RECIST v1.1 oder dem Tod • Gesamtüberleben (OS) definiert als: erste Dosis bis zum Tod jeglicher Ursache; alle Kohorten • Krankheitskontrollrate (DCR) definiert als der Anteil der Teilnehmer mit dem besten Gesamtansprechen, d.h. vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen oder stabile Krankheit, basierend auf RECIST v1.1

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Progressions-freies Überleben (PFS) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. PFS war definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod oder zur Progression der Erkrankung nach Kriterien RECIST v1.1 • ORR in Probanden mit anderen FGF/FGFR2-Veränderungen (Kohorte B) und Probanden negativ für FGF/FGFR-Veränderungen (Kohorte C) und in A und B kombiniert, basierend auf RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>der Behandlung, bis zu 6 Monate]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Pemigatinib, erhoben durch die Frequenz, Dauer und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen [Zeitraum: Ab Screening bis Tag 30-35 nach der letzten Behandlung, bis zu 6 Monate], Überprüfung der Befunde von körperlichen Untersuchungen, Veränderungen der Vitalparameter und Elektrokardiogramme; und durch klinische Laborauswertungen von Blut- und Urinproben (alle Kohorten). <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Lebensqualität (Fragebogen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
						[EORTC QLQ]-C30 und EORTC QLQ-BIL21).
<p>*Zum 4. Datenschnitt vom 07.04.2020 waren in Kohorte A n = 108 Probanden eingeschlossen. Die veränderte Anzahl der Probanden im Vergleich zu den vorherigen Datenschnitten ergibt sich aufgrund des Einschlusses eines weiteren Probanden (Kohorte A), dessen Einverständniserklärung am 01. November 2019 vorlag und dessen Behandlung am 12. November 2019 startete. Dieser aus Japan stammende Proband wurde später eingeschlossen, da die Rekrutierung in Japan zu diesem Zeitpunkt noch offen war.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: (12, 13, 25)</p>						

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

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Ein- und Ausschlusskriterien – weitere Untersuchungen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Einschlusskriterien			Ausschlusskriterien
Klinische Kriterien	Krankheitsbezogene Kriterien	FGFR-Bestimmung	
Futibatinib; FOENIX-CCA2; NCT02052778			
Alter: ≥ 18 Jahre	Histologische oder zytologische Diagnose; bestätigtes lokal fortgeschrittenes, metastasiertes, nicht resezierbares iCCA	Zentral im Tumorgewebe durch Foundation Medicine (FMI) oder durch lokale Labortests von Tumorgewebe oder zirkulierender Tumor-DNA identifiziert	Vorhergehende gegen FGFR-gerichtete Therapie; Anamnese und/oder aktuelle Anzeichen einer nicht tumorbedingten Veränderung der Kalzium-Phosphor-Homöostase ODER klinisch signifikante ektopische Mineralisierung/Verkalkung ODER klinisch signifikante Netzhauterkrankung, die durch eine Netzhautuntersuchung bestätigt wurde; schwere Krankheit oder medizinischer Zustand.
ECOG PS: 0 oder 1			
Vorherige Behandlung: mindestens eine vorherige systemische Chemotherapie auf Gemcitabin- und Platinbasis	Messbare Krankheit nach RECIST 1.1		
Organfunktion: angemessene Organfunktion			
Pemigatinib; FIGHT-202; NCT02924376			
Alter: ≥ 18 Jahre	Histologische oder zytologische Diagnose; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes CCA	Zentrales Screening auf FGF/FGFR-Status mittels massiv-paralleler DNA-Sequenzierung (FoundationOne) oder lokale Bewertung: CLIA-zertifiziert oder FoundationOne-Bericht + retrospektive zentrale Bestätigung mit FoundationOne	Vorherige Einnahme eines selektiven FGFR-Inhibitors ODER Vorgeschichte und/oder aktuelle Anzeichen einer ektopischen Mineralisierung/Kalkbildung ODER aktuelle Anzeichen einer klinisch bedeutsamen Hornhaut- oder Netzhauterkrankung, die durch eine augenärztliche Untersuchung bestätigt wurde ODER Einnahme eines starken CYP3A4-Inhibitors oder Induktors innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.
ECOG PS: ≤ 2			
Vorherige Behandlung: Fortschreiten der Krankheit nach ≥ 1 vorheriger systemischer Krebstherapie	Messbare Krankheit nach RECIST v1.1		
Organfunktion: ausreichende Leber- und Nierenfunktion			
Abkürzungen: CCA: Cholangiokarzinom; CYP: Cytochrom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; iCCA: Intrahepatisches Cholangiokarzinom Quelle: (36)			

Tabelle 4-91 beschreibt die Ein- und Ausschlusskriterien. An beiden Studien nahmen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem Leistungsstatus ECOG PS von 0 - 1 oder ≤ 2 teil, wobei eine histologische, pathologische oder zytologische Diagnose erforderlich war. Beide Studien erforderten eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1. Die Anforderungen an das Krankheitsstadium waren mit einer lokal fortgeschrittenen, inoperablen Erkrankung gleich. Der FGFR-Status der Tumore musste durch lokale oder zentrale Labortests bestimmt worden sein. Die Ausschlusskriterien waren bzgl. Vortherapien und Vorerkrankungen vergleichbar.

In Tabelle 4-92 findet sich eine Charakterisierung der Interventionen. Bei beiden Studien war beim Auftreten einer Hyperphosphatämie eine Begleitmedikation erlaubt.

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen, indirekter Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Studie mit Futibatinib (zbAM)		
FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	Wirkstoff: Futibatinib 20 mg/Tag	s. Tabelle 4-43
Studie mit Pemigatinib (zVT)		
FIGHT-202	Kohorte A, B, C Wirkstoff: Pemigatinib 13,5 mg/Tag für 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Therapie.	1. Studienbehandlung: a. Patienten erhielten 13,5 mg Pemigatinib, oral, QD. 2. Begleitende Bedarfsbehandlung: a. bei Auftreten von Hyperphosphatämie: Niedrig-Phosphat-Diät, Phosphat- Bindungstherapie und Diuretika.
Abkürzungen: GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LH-RH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; mg: Milligramm; QD: Einmal täglich; SIRT: Selektive interne Radiotherapie; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quellen: (12, 25)		

In Tabelle 4-93 werden die Studienpopulationen von FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 charakterisiert.

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen, indirekter Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (Futibatinib) Sicherheitspopulation (N = 103)	FIGHT-202 (Pemigatinib), Kohorte A: <i>FGFR2</i> -Fusion oder -Rearrangement (N = 108)
Demografische Ausgangsmerkmale		
Alter (Jahre)		
N	103	108
Mittelwert (SD)	55,7 (12,23)	55,2 (12,00)
Median (Min; Max)	58,0 (22, 79)	55,5 (26, 77)
Altersgruppen, n (%)		
< 65 Jahre	80 (77,7)	83 (76,9)
≥ 65 Jahre	23 (22,3)	25 (23,1)*
Geschlecht, n (%)		
Männlich	45 (43,7)	42 (38,9)
Weiblich	58 (56,3)	66 (61,1)
Ethnie, n (%)		
Kaukasier	51 (49,5)	79 (73,1)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	8 (7,8)	7 (6,5)
Asiaten/Orientalen	30 (29,1)	12 (11,3)
Native Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (1,0)	
Unbekannt	13 (12,6)	10 (9,3)#
Region, n (%)		
Nordamerika	47 (45,6)	64 (59,3)
Europa	28 (27,2)	32 (39,6)
Asien/Pazifik	14 (13,6)	
Japan	14 (13,6)	
Rest der Welt		12 (11,1)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	48 (46,6)	46 (42,6)
1	55 (53,4)	57 (52,8)
2		5 (4,6)
Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)		
n	103	108

Studie	FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (Futibatinib) Sicherheitspopulation (N = 103)	FIGHT-202 (Pemigatinib), Kohorte A: <i>FGFR2</i> -Fusion oder -Rearrangement (N = 108)
Mittelwert (SD)	17,5 (13,1)	19,3 (19,5)
Median (Min; Max)	12,7 (2,0; 61,4)	16,0 (2,4; 133,2)
*20 Patienten (18,5 %) 65 - < 75 Jahre und 5 (4,6 %) ≥ 75 Jahre #Andere: 4 Patienten (3,7 %) und Fehlende: 6 Patienten (5,6 %) Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; <i>FGFR2</i> : Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Min: Minimum; Max: Maximum; N/n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung Quellen: Futibatinib Studienbericht: Tabellen 14B.1.5.1, 14B.1.6.1, 14B.1.7.1, 14B.1.11.1 (12); Pemigatinib Modul 4 A, 4. Datenschnitt vom 07.04.2020, Tabelle 4-38 – 4-39 (25)		

Die Studienpopulationen von FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 waren in Bezug auf das Durchschnittsalter (55,7 bzw. 55,2 Jahre) und den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 und 1 (46,6 % und 53,4 % bzw. 42,6 % und 52,8 %) vergleichbar. An FIGHT-202 nahmen fünf Patientinnen und Patienten (4,6 %) mit ECOG PS 2 teil. Auf der Grundlage der von FIGHT-202 veröffentlichten Daten war es nicht möglich, darauf zu adjustieren. Da die Zahl der Patientinnen und Patienten jedoch gering war, ist der Einfluss ihrer Ergebnisse auf das aggregierte Ergebnis der Gesamtgruppe vernachlässigbar. Die Zeit seit der Erstdiagnose war mit durchschnittlich 17,5 bzw. 19,3 Jahren für FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 vergleichbar. In FOENIX-CCA2 gab es gegenüber FIGHT-202 einen marginal größeren Anteil männlicher Patienten (43,7 % bzw. 39,0 %) und einen geringeren Anteil von Kaukasierinnen und Kaukasiern (49,5 % bzw. 73,1 %) (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Ausgangsmerkmale der Populationen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib (zbAM) und Pemigatinib (zVT) vor und nach Adjustierung

Merkmal	Futibatinib unadjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Futibatinib adjustiert (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Pemigatinib (FIGHT-202)
N / ESS	N: 103 PFS/OS 102 ORR 43 DOR	ESS: 91,3 PFS/OS 36 DOR	N: 108 PFS/OS/ORR 38 DOR
Alter Mittelwert bzw. Median	55,7	56,0	56,0
Männlich (%)	43,7	39,3	39,3
% ECOG 0 (> 0)	46,6 (53,4)	42,0 (58,0*)	42,0 (58,0*)
% Albumin < 35 g/L (≥ 35 g/L)	19,4 (80,6)	19,6 (80,4)	19,6 (80,4)
% Erstlinie (> Erstlinie)	46,6 (53,4)	60,7 (39,3)	60,7 (39,3)
% Operation Ja (Nein)	39,8 (60,2)	35,5 (64,5)	35,5 (64,5)
% TP 53 Alteration (keine Alteration oder unbekannt)	12,6 (87,4)	8,4 (91,6)	8,4 (91,6)
% Kaukasier (andere)	49,5 (50,5)	73,8 (26,2)	73,8 (26,2)
*5 Patienten (5 %) mit ECOG PS 2 in der Pemigatinib-Gruppe, kein Patient mit ECOG PS 2 in der Futibatinib-Gruppe Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Estimated Sample Size; N: Anzahl der Patienten; ORR; Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quellen: (12, 36)			

In Tabelle 4-94 werden die Ausgangsmerkmale der Populationen für den indirekten Vergleich zwischen Futibatinib (zbAM) und Pemigatinib (zVT) vor und nach Adjustierung dargestellt. Ein hoher ESS-Wert (91,3 für PFS/OS) weist auf eine hohe Übereinstimmung der Studienpopulationen hin. Die Populationen sind nach Adjustierung in Bezug auf Alter, Geschlecht, ECOG-Status (nur in FIGHT-202 gab es fünf Patientinnen und Patienten mit ECOG PS2), Anteil Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie sowie mit TP 53 Alterationen und Anteil der Kaukasier vergleichbar. Die Patientenpopulation von FOENIX-CCA2 schien im Vergleich zu FIGHT-202 etwas stärker vorbehandelt zu sein (53,4 % vs. 39,3 %), während bei FIGHT-202 etwas mehr Patienten vorher operiert wurden als bei FOENIX-CCA2 (64,5 % vs. 60,2 %).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird im Folgenden sowohl in Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch krankheitsspezifische Kriterien bewertet.

Allgemeine Patientencharakteristika

Die Studien FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 wurden in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesundheitssysteme mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch in Deutschland angewendeten Standards durchgeführt. Die überwiegende Mehrzahl der behandelten Patienten war kaukasischer Abstammung. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Erkrankung in Abhängigkeit von der Ethnie klinisch anders verläuft.

Krankheitsspezifische Kriterien

Die Einschlusskriterien stellen sicher, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation entsprachen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Futibatinib oder Pemigatinib behandelt werden kann.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse für die Populationen der pivotalen Studien sowohl in Bezug auf die zuvor beschriebenen allgemeinen Patientencharakteristika als auch der krankheitsspezifischen Kriterien sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.4.2.3 Verzerrungspotential auf Studienebene

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil	nein	nein	nein	nein	ja	ja
FIGHT-202	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Bei beiden Studien handelt es sich um offene, einarmige Studien. Obwohl Ergebnisse von indirekten Vergleichen immer das Potenzial einer Verzerrung bergen, zeigt die Literatur, dass die hier verwendete Methode dem indirekten Vergleich nach Bucher als zumindest vergleichbar anzusehen sind (36).

4.3.2.3.5 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Für den indirekten Vergleich wird im Folgenden der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben aus der Kategorie Mortalität dargestellt.

4.3.2.3.5.1.1 Gesamtüberleben – indirekter Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

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

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

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den weiteren Untersuchungen, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Futibatinib	Pemigatinib
1	FOENIX-CCA2	•	
1	FIGHT-202		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Der Vergleich von Futibatinib und Pemigatinib beruht auf einem MAIC.

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – indirekter Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Studie	Operationalisierung
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil)	Die Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ wird in Tabelle 4-50 beschrieben.
FIGHT-202	<p>Definition</p> <p>Als Gesamtüberleben wurde die Anzahl der Tage vom ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Nach der letzten Studiendosis, bestätigter Progression der Erkrankung oder dem Start einer neuen Anti-Krebs Behandlung wurden die Probanden mindestens alle 12 Wochen kontaktiert, um ihren Überlebensstatus aufzunehmen, solange bis zum Tod des Probanden, Widerruf des Einverständnisses oder dem Ende der Studie je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Das Gesamtüberleben war als sekundäres Zielkriterium im CSR für die Kohorten A, B und C formuliert.</p> <p>Gemäß SAP wurde die Anzahl der verstorbenen und der zensierten Probanden zusammengefasst. Das Gesamtüberleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Kaplan-Meier-Schätzung des medianen OS wurde mit 95 %-KI präsentiert. Das 95 %-KI für OS wurde nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum zensiert. Das Datum des Todes wurde anhand des Sterbeberichts und der electronic case report form (eCRFs) zur Survival Follow-Up bestimmt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse als lost to follow-up gemeldet waren oder noch am Leben waren, wurden rechts zensiert, und zwar zu dem früheren der beiden Zeitpunkte, dem Datum, an dem der Proband zuletzt lebend bekannt war, und dem Stichtag der klinischen Daten für die Analyse. Das letzte bekannte lebende Datum war definiert als das spätere Datum des letzten Studienbesuchs und das Datum, an dem der Patienten das letzte Mal aus den Survival Follow-Up und Probanden-Status im eCRFs lebendig bekannt war. Die OS-Analyse wurde jeweils für die Kohorten A, B und C basierend auf der Efficacy-Evaluable-Population durchgeführt (25).</p>

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

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

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für „Gesamtüberleben“ – indirekter Vergleich zwischen Futibatinib und Pemigatinib

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TAS-120-101 (FOENIX- CCA2, Phase 2-Teil)	nein	ja	ja	ja
FIGHT-202	nein	ja	ja	ja
Quellen: (12, 25)				

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ war in beiden Studien präspezifiziert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und der Endpunkt Gesamtüberleben ist objektiv und eindeutig bestimmbar, so dass für diesen harten Endpunkt trotz des einarmigen Studiendesigns keine Verzerrung angenommen wird (Tabelle 4-98).

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

Tabelle 4-99: Nicht-adjustierte Kaplan-Meier-Schätzungen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Futibatinib und Pemigatinib

Modell	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (in Monaten) [95 %-KI]	Geschätzte Ereignisse Gesamtüberleben ^a n (%)	Geschätztes medianes Gesamtüberleben (in Monaten) [95 %-KI] ^a
FOENIX-CCA2 (Futibatinib)	103	58 (56,31)	20,0 [16,4; 24,6] ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
FIGHT-202 (Pemigatinib)	108	NB	17,5 [14,4; 23,0] ^c	62 (57,41)	17,5 [14,9; 22,9] ^d

a: Die aggregierten IPD wurden für Pemigatinib-behandelte Patienten aus den Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert.
b: Datenschnitt 29.05.2021.
c: Datenschnitt 07.04.2020.
d: Die zum primären Datenschnitt gemeldeten Daten zum Gesamtüberleben in FIGHT-202 (20) waren nicht ausgereift, da bei < 50 % der Patienten bis zum Ende der Nachbeobachtung ein Ereignis auftrat. Aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben für den ITC waren aus einer Konferenzpräsentation für FIGHT-202 verfügbar und das mediane Gesamtüberleben betrug 17,5 Monate (95 %-KI [14,4; 23,0]) (25, 36).
Abkürzungen: KM: Kaplan-Meier-Schätzung; N/n: Anzahl der Patienten; NB: Nicht berichtet
Quelle: Tabelle 48 (36)

Das mediane Gesamtüberleben bei der Therapie mit Futibatinib betrug 20,0 Monate (95 %-KI [16,4; 24,6]) und mit Pemigatinib 17,5 Monate (95 %-KI [14,4; 23,0]). Die aggregierten IPD stimmten damit überein und wurden für Pemigatinib-behandelte Patientinnen und Patienten aus den Kaplan-Meier Kurven digitalisiert (17,5 Monate, 95 %-KI [14,9; 22,92]) (Tabelle 4-99). In Abbildung 26 findet sich der Kaplan-Meier Plot des nicht-adjustierten und adjustierten Gesamtüberlebens für Futibatinib im Vergleich zu Pemigatinib.

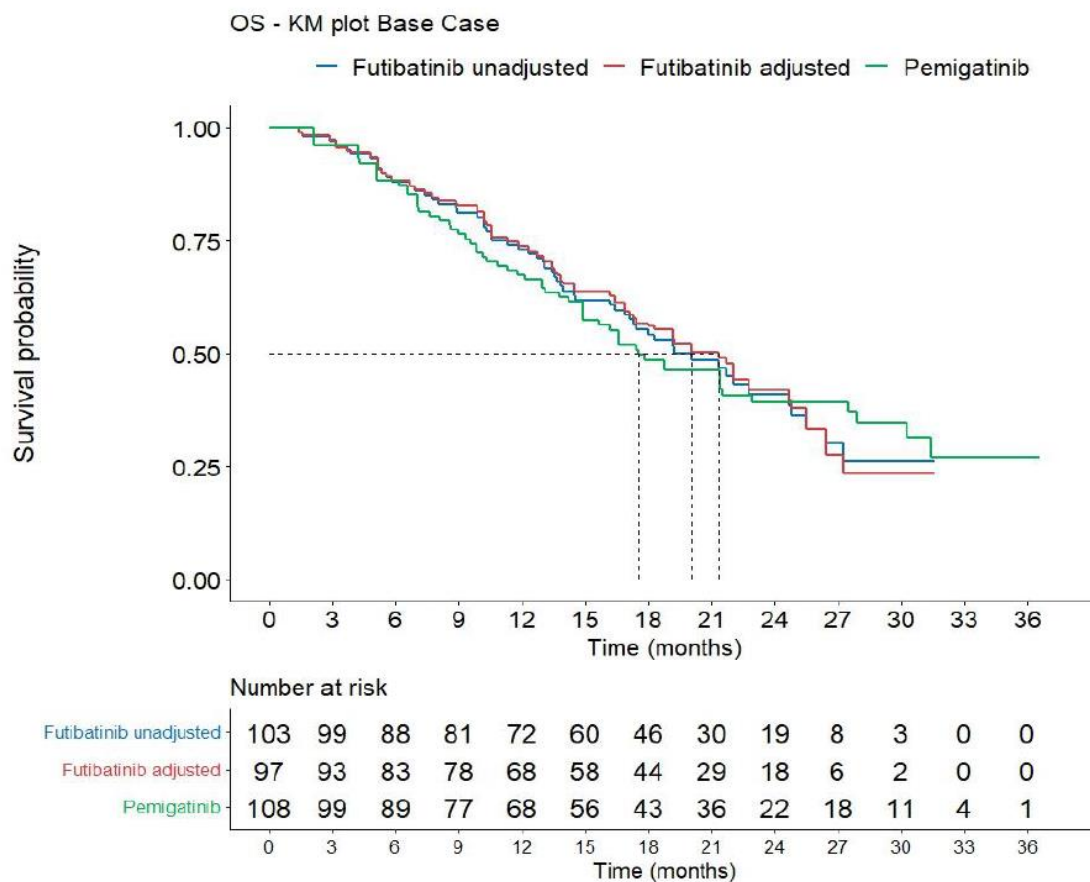
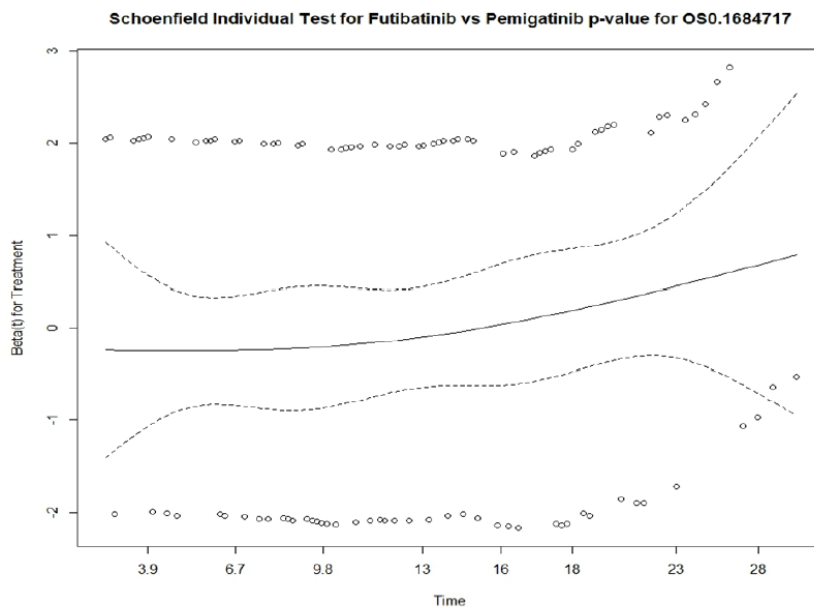


Abbildung 26: Kaplan-Meier Plot des nicht-adjustierten und gewichteten Gesamtüberlebens für Futibatinib und Pemigatinib (36)

Die potenzielle Stabilität der Schätzungen wurde durch eine Annäherung an den ESS berücksichtigt. Der ESS betrug für die Futibatinib-Gruppe im nicht-adjustierten und im adjustierten Base Case jeweils 91,3 und damit nur eine geringe Abweichung von der Stichprobengröße, sodass von einer guten Übereinstimmung der Ausgangsmerkmale zwischen den in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ausgegangen werden konnte.

Prüfung der Proportional-Hazards-Annahme

Auf der Grundlage der Schoenfeld-Residuen (s. Kapitel 4.2.5.6) galt die Proportional-Hazards-Annahme ($p = 0,168$) (Abbildung 27).



P=0.168

Abbildung 27: Schoenfeld-Residuen für Futibatinib vs. Pemigatinib für Gesamtüberleben (36)

Die visuelle Bewertung zeigte, dass sich die Kaplan-Meier Kurven kreuzten, was auf eine Nichtproportionalität hindeuten könnte. Um der Nichtproportionalität Rechnung zu tragen, wurden Restricted Mean Survival Time (RMST)-Analysen für den Base Case durchgeführt. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 4-100 für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für die nicht-adjustierte und die adjustierte Analyse dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Futibatinib und Pemigatinib für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – nicht-adjustierte und adjustierte Analyse

Modell	HR [95 %-KI]	p-Wert	RMST-Analysen		p-Wert
			RMST (in Monaten) für OS Tau = 27,74 Monate	RMST-Differenz (in Monaten) für OS [95 %-KI]	
Cox-naïv / nicht-adjustiert	0,97 [0,68; 1,40]	0,889	Futibatinib nicht- adjustiert: 18,41 Pemigatinib: 17,77	0,63 [-1,79; 3,06]	0,609
Adjustierte Cox MAIC Modell-Analysen					
Base Case Kovariaten ^a	0,96 [0,74; 1,23]	0,693	Futibatinib adjustiert: 18,65	0,71 [-0,99; 2,34]	0,405
Sensitivitätsanalyse unter Einbezug der Kovariate Ethnie (Kaukasier vs. Andere)	0,98 [0,74; 1,29]	0,709			
<p>A: Adjustiert nach Alter, Geschlecht, ECOG-Status, vorherige Therapielinien, vorherige Operationen, Albumin-Status und TP 53 Alterations-Status</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; OS: Gesamtüberleben; RMST: Restricted Mean Survival Time</p> <p>Quelle: Tabelle 49 (36)</p>					

Für die nicht-adjustierte Analyse ergab sich eine HR von 0,97 (95 %-KI [0,68; 1,40], p-Wert 0,889) und damit ein vergleichbares Sterberisiko für Futibatinib und Pemigatinib. Um mögliche Unterschiede zwischen den Studien zu berücksichtigen, wurden in der adjustierten Analyse bei der Schätzung des HR sieben prognostische Faktoren in das Base Case Cox-Regressionsmodell aufgenommen. Auch damit ergab sich ein vergleichbares Sterberisiko mit einer HR von 0,96 (95 %-KI [0,74; 1,23]); dieser Effekt blieb in der Sensitivitätsanalyse statistisch nicht signifikant (HR 0,98, 95 %-KI [0,74; 1,29], p-Wert 0,709). Futibatinib hatte sowohl in der nicht-adjustierten (RMST in Monaten: 18,41) als auch in der adjustierten (RMST in Monaten: 18,65) Analyse ein etwas längeres Gesamtüberleben als unter 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 4-100) (36).

Bestätigt wurden die Ergebnisse unter Verwendung der gleichen Daten von Futibatinib (Datenschnitt 29.05.2021) und neuerer Daten von Pemigatinib (Datenschnitt 2022). Für die nicht-adjustierte ergab sich eine HR von 0,96 (95 %-KI [0,67; 1,36], p-Wert 0,799). Dabei hatte Futibatinib in der nicht-adjustierten (RMST in Monaten: 18,41) als auch in der adjustierten (RMST in Monaten: 18,46) Analyse ein etwas längeres Gesamtüberleben als unter Pemigatinib (RMST in Monaten: 17,59), allerdings waren die Differenzen statistisch nicht signifikant (nicht-adjustierte RMST-Differenz in Monaten: 0,82 (95 %-KI [-1,59, 3,22]), p-Wert 0,505; adjustiert: 0,87 (95 %-KI [-0,85; 2,52], p-Wert 0,312) (66).

Homogenität der Ergebnisse

Die durchgeführten indirekten Vergleiche zeigten gleichgerichtete Effekte vergleichbaren Ausmaßes.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da überwiegend Patientinnen und Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Außerdem wurde die Studie entsprechend der internationalen, auch für Deutschland gültigen Standards durchgeführt.

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

4.3.2.3.6 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie	Datenquelle
TAS-120-101 (FOENIX-CCA2)	Studienbericht (12, 13)
	Studienregistereinträge (48–51)
	Studienpublikationen (8, 10, 47)
	Berichte zum indirekten Vergleich (36, 66)
FIGHT-202	Studienregistereinträge (25, 62–65)
	Studienpublikation (20)
	Modul 4A Pemigatinib (25)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Futibatinib im Anwendungsgebiet „Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer *FGFR2*-Fusion oder einem *FGFR2*-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist“, wird der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Es wurden die Ergebnisse der pivotalen Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil als Einzelstudie beschrieben, da diese die Zulassung von Futibatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet begründet. Da keine randomisierte kontrollierte Studie mit Futibatinib und der zVT Pemigatinib vorliegt, wurde ein MAIC mit Pemigatinib durchgeführt. Dafür wurde der Behandlungsarm der Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil mit Futibatinib und der der Studie FIGHT-202 mit Pemigatinib herangezogen.

Evidenzstufe

Die pivotale Studie FOENIX-CCA2 ist eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie der Phase 1/2, deren vorgelegter Phase 2-Teil den Evidenzgrad IV hat. Bei der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie FIGHT-202 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte, einarmige Studie der Phase 1/2 mit Evidenzgrad IV. Die Ergebnisse des MAIC sind als retrospektive vergleichende Studien dem Evidenzgrad III zuzuordnen (14).

Studienqualität

FOENIX-CCA2 und FIGHT-202 sind offene, nicht randomisierte Studien. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als hoch bewertet. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen aber nicht vor.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit sind für das iCCA etabliert und alltagsnah und haben dadurch eine hohe externe Validität. Im Einzelnen wird die Validität wie folgt bewertet:

Mortalität

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten. Studienübergreifend haben die Daten zum Gesamtüberleben somit eine hohe Ergebnissicherheit.

Morbidität

Der Endpunkt ORR beruhte auf der objektiven Beurteilung der Tumorbefunde sowohl durch ein verblindetes unabhängiges Komitee als auch durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder einer lokalen Radiologin bzw. Radiologen. Die Evaluierung des Tumorstatus und Therapieansprechens erfolgte dabei mittels RECIST v1.1 Leitlinien und war definiert als der Anteil Patienten mit einem besten Ansprechen der Kategorien komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR). Die Ergebnisse sind als valide und aussagekräftig anzusehen. Die Symptome wurden mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Der QLQ-C30 ist ein validierter und aussagekräftiger Fragebogen, der spezifisch zur

Messung der krankheitsbezogenen Symptome von onkologischen Patientinnen und Patienten entwickelt wurde.

Die EQ-5D VAS wurde zur Erfassung des Gesundheitszustandes eingesetzt und ist ein etabliertes Messinstrument.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mithilfe der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und den Items zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität erfasst. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und aussagekräftiger Fragebogen, der spezifisch zur Messung der Lebensqualität von onkologischen Patientinnen und Patienten entwickelt wurde.

Sicherheit

UE wurden in allen Studien gemäß internationalen Standards erfasst, sodass die Validität der Sicherheitsendpunkte gegeben ist.

Fazit

Die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung liegt in Form der pivotalen Studie FOENIX-CCA2 und einem MAIC vor. Die Aussagesicherheit ist hinreichend für die Kategorie „Anhaltspunkt“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tabelle 4-101 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Futibatinib relevanten Ergebnisse. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.3.2.3.3.1), Morbidität (4.3.2.3.3.2), Lebensqualität (4.3.2.3.3.2.4) und Sicherheit (4.3.2.3.3.4) der pivotalen Studie und des indirekten Vergleichs (4.3.2.3.5).

Tabelle 4-101: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Futibatinib aus FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil und dem indirekten Vergleich

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
Mortalität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)		
Gesamtüberleben		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021
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]
Gesamtüberleben MAIC, Futibatinib (Datenschnitt 29.05.2021) versus Pemigatinib		
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	
Morbidität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)		

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
Objektive Ansprechrate (ORR) – Unabhängige Prüfung		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021
(%), [95 %-KI]	41,7 [32,1; 51,9]	41,7 [32,1; 51,9]
Objektive Ansprechrate (ORR) – Einschätzung des Prüfarztes/lokalen Radiologen		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021
(%), [95 %-KI]	36,9 [27,6; 47,0]	37,9 [28,5; 48,0]
Morbidität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92)		
Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), Datenschnitt 01.10.2020		
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)
Diarrhö (Änderung zu Baseline)	Zyklus 2, MW (SD)	7,10 (26,92)
	Zyklus 4, MW (SD)	5,40 (28,78)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
	Zyklus 7, MW (SD) 2,50 (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)
Schlaflosigkeit (Änderung zu Baseline)	Zyklus 2, MW (SD) 0,80 (29,80)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
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)
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Änderung zu Baseline), Datenschnitt 01.10.2020	
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)
Zyklus 28, MW (SD)	-21,20 (48,29)
Zyklus 31, MW (SD)	17,00
Zyklus 34, MW (SD)	15,00

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse
EoT, MW (SD)	-7,25 (24,95)
Lebensqualität FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 92), Datenschnitt 01.10.2020	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Items zum globalen Gesundheitsstatus/ Lebensqualität)	
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (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)
Körperliche Funktion (Änderung zu Baseline)	
Zyklus 2, MW (SD)	-1,10 (17,19)
Zyklus 4, MW (SD)	0,80 (14,98)
Zyklus 7, MW (SD)	-0,40 (14,12)
Zyklus 10, MW (SD)	-1,40 (15,38)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
	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)
Sicherheit FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil (N = 103)		
	Datenschnitt 01.10.2020	Datenschnitt 29.05.2021
UE	103 (100,0)	103 (100,0)
UE ≥ Grad 3	79 (76,7)	82 (79,6)
SUE	40 (38,8)	42 (40,8)
UE, das zum Behandlungsabbruch führte	8 (7,8)	11 (10,7)

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse	
	UE mit Todesfolge	5 (4,9)
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; 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.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Wirksamkeit von Futibatinib in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde mit der pivotalen Studie FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil nachgewiesen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. 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 4-101).

Betrachtet nach Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen, erreichten Patientinnen und Patienten mit Ansprechen auf die Therapie ein medianes Überleben von 26,4 Monaten bzw. bei Nicht-Ansprechen von 14,6 Monaten. Futibatinib zeigte eine bestätigte, vom IRC gemäß RECIST Version 1.1 bewertete ORR von 41,7 % (95 %-KI [32,1, 51,9]). Damit wurde das Ziel von 20 % für diesen Endpunkt des Phase 2-Teils von TAS-120-101 übertroffen.

Im Rahmen eines indirekten Vergleichs wurde gezeigt, dass Futibatinib und Pemigatinib einen vergleichbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Futibatinib hatte sowohl in der nicht-adjustierten (RMST in Monaten: 18,41) als auch in der adjustierten (RMST in Monaten: 18,65) Analyse ein etwas längeres 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).

Trotz der Schwere der Erkrankung blieb der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten in aus FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil über einen Großteil der Studiendauer konstant. Ebenso wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten und es gab über einen Großteil der Studiendauer keine klinisch relevante Veränderung von 10 Punkten gegenüber der Baseline (jeweils Datenschnitt 01.10.2020) (Tabelle 4-101).

Das Sicherheitsprofil von Futibatinib in aus FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil war durch überwiegend geringgradige UE gekennzeichnet, die auf den Wirkmechanismus (Hyperphosphatämie, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, gastrointestinale Symptome) und eine Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Krebs (Müdigkeit, trockener Mund und trockene Haut) zurückzuführen sind. Die Abbruchrate aufgrund von UE war gering (Tabelle 4-101).

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 SGB V ist dies gleichbedeutend mit einem nicht belegten Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Wie aus der bibliographischen Literaturrecherche hervorgeht (4.2.3.2), existieren bislang keine direkt vergleichenden Studien für das zu bewertende Arzneimittel Futibatinib und der vom G-BA festgelegten zVT Pemigatinib. Zudem gibt es keine Studien, die einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis eines Brückenkomparators erlauben, da es sich bei der pivotalen Studie

FOENIX-CCA2, Phase 2-Teil um eine nicht-vergleichende Studie handelt (12). Daher wurde im vorliegenden Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich in Form eines MAIC durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurde die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen, die Studie FIGHT-202 zu Pemigatinib.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Wie aus der bibliographischen Literaturrecherche hervorgeht (4.2.3.2), existieren bislang keine direkt vergleichenden Studien für das zu bewertende Arzneimittel Futibatinib und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemigatinib. Die bestverfügbare Evidenz liegt derzeit in Form der randomisierten, nicht vergleichenden Studie FIGHT-202 mit Pemigatinib vor. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie von Pemigatinib.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Taiho Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Lytgobi, Stand: 07/2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17(9):557–88. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
3. Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018; (2):1–12. doi: 10.1200/PO.17.00080.
4. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, Kelley RK, Wang K et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016; 122(24):3838–47. doi: 10.1002/cncr.30254.
5. Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, Shields AF, Hwang JJ, Poorman K et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4):652–62. doi: 10.21037/jgo.2018.08.18.
6. Murugesan K, Necchi A, Burn TC, Gjoerup O, Greenstein R, Krook M et al. Pan-tumor landscape of fibroblast growth factor receptor 1-4 genomic alterations. *ESMO Open* 2022; 7(6):100641. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100641.
7. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet* 2021; 397(10272):428–44. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
8. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, Sanson M, Bridgewater J, Arkenau H-T 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):402–15. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0697.
9. Goyal L, Shi L, Liu LY, Fecce de la Cruz, Ferran, Lennerz JK, Raghavan S et al. TAS-120 Overcomes Resistance to ATP-Competitive FGFR Inhibitors in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2019; 9(8):1064–79. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0182.
10. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388(3):228–39. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
11. Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiwa H, Fujioka Y, Ito K et al. Futibatinib Is a Novel Irreversible FGFR 1-4 Inhibitor That Shows Selective Antitumor Activity against FGFR-Deregulated Tumors. *Cancer Res* 2020; 80(22):4986–97. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2568.
12. Taiho Oncology, Inc. Futibatinib (TAS-120) TAS-120-101 Clinical Study Report (Part 2, Phase 2): EudraCT Number 2013-004810-16, Data cutoff date (Phase 2): 01 October 2020; 2021.

13. Taiho Oncology, Inc. Futibatinib (TAS-120) TAS-120-101 Clinical Study Report Addendum: EudraCT Number 2013-004810-16, Data cut-off date (Phase 1 Expansion): 29 May 2021, Data cut-off date (Phase 2): 29 May 2021; 2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.: Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024; 2024 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf.
15. Taiho Oncology, Inc. Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: Protocol No.: TPU-TAS-120-101, EudraCT No.: 2013-004810-16, Protocol Amendment 10: 12 February 2021; 9.12.2013.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgepräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B302. Futibatinib zur Behandlung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms.
17. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL; 2021 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.
18. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032/053OL; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: 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.
19. Bundessozialgericht. BSG Az.: B 3 KR 14/21 R LSG Berlin-Brandenburg 24.09.2021 - L 28 KR 329/20 KL; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2023/2023_02_22_B_03_KR_14_21_R.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
20. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2020; 21(5):671–84. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
21. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten, Stand: Februar 2024; 2024 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://pemazyre.eu/de/fachinformation>.
22. Taiho Europa GmbH. Aktualisierung der zVT Recherche; 2024.
23. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C et al. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins,

- JPT.; Thomas, J.; Chandler, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, MJ.; Welch, VA. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated 2023).; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>.
24. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5):617–26. doi: 10.1002/jrsm.1425.
 25. Incyte Biosciences Germany GmbH. 2021-03-31 Modul 4A Pemigatinib; 2021 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4632/2021_03_30_Modul4A_Pemigatinib.pdf.
 26. European Medicines Agency (EMA). EPAR Futibatinib; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lytgobi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 27. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
 30. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
 31. Taiho Oncology, Inc. Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations (Phase 2): Protocol TPU-TAS-120-101, Statistic Analysis Plan Version 2.0; 2020.
 32. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Clinical Trials in Small Populations - Adopted; 2006 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf.
 33. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012; 15(6):940–7. doi: 10.1016/j.jval.2012.05.004.

34. Phillippo DM. NICE DSU Technical Support Document 18; 2016 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf.
35. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9.
36. 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; 2022.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
38. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
39. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; 350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647.
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
41. Moubarak L, Smoyer K, Singh S. Systematic literature review of clinical, economic, and burden of illness evidence in advanced cholangiocarcinoma; 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.crd.york.ac.uk/prospere/export_record_pdf.php.
42. Conner SC, Sullivan LM, Benjamin EJ, LaValley MP, Galea S, Trinquart L. Adjusted restricted mean survival times in observational studies. *Stat Med* 2019; 38(20):3832–60. doi: 10.1002/sim.8206.
43. Taiho Oncology, Inc. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements FOENIX-CCA3: Protocol Number: TAS-120-301, EudraCT Number: 2019-004630-42, Protocol Amendment 1: 29 January 2020; 2020.
44. Taiho Oncology, Inc. Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement (FOENIX-CCA4): (TAS-120-205); 2023 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05727176?term=TAS-120-205&draw=2&rank=1>.

45. Taiho Oncology, Inc. Futibatinib (TAS-120) TAS-120-101 Clinical Study Report (Part 1, Dose Escalation and Dose Expansion): EudraCT 2013-004810-16, Data cut off (Dose Escalation): 12 Juli 2019, Data cut of (Dose Expansion): 30 June 2019; 2021.
46. Taiho Oncology, Inc. Expanded Access Study of TAS-120 in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements: NCT04507503, TAS-120-401; 2020 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507503>.
47. Bahleda R, Meric-Bernstam F, Goyal L, Tran B, He Y, Yamamiya I 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):1405–12. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.018.
48. Taiho Oncology, Inc. A Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT02052778, TPU-TAS-120-101|2013-004810-16; 2014 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052778>.
49. Taiho Oncology Inc. Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: 2013-004810-16, TPU-TAS-120-101; 2014 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16.
50. Taiho Oncology Inc. A study of TAS-120 in patients with advanced cancer with genetic abnormalities: TPU-TAS-120-101; NCT02052778; 121062; 2014 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004810-16-GB>.
51. Taiho Oncology Inc. 2013-004810-16 Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: TPU-TAS-120-101; NCT02052778; 2018 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
52. Taiho Oncology, Inc. Studie TAS-120-101 (Phase 2) Zusatzanalysen; 2021.
53. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.6; 2020 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
54. Taiho Oncology, Inc. Futibatinib (TAS-120) TAS-120-101 Clinical Study Report Part 2 Addendum Section 14: Data cut 29.05.2021; 2021.
55. Taiho Oncology, Inc. Study TAS-120-101 (Phase 2) Zusatzanalysen - Responder; 2023.
56. Taiho Oncology, Inc. Study TAS-120-101 (Phase 2) Zusatzanalysen - EORTC QLQ-C30, EQ VAS; 2023.
57. European Medicines Agency (EMA). Appendix 3 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies: EMA/631612/2021; 2022 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar

unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-3-guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-summary-product_en-0.pdf.

58. Taiho Oncology, Inc. Table 14B.4.1.3, EQ VAS – Mean and Mean Change from Baseline by Visit to the PRO Primary Assessment Timepoint PRO Population; 2021.
59. Taiho Oncology, Inc. Study TAS-120-101 (Phase 2) Zusatzanalysen - EORTC-C30 Zeit bis zur Verschlechterung; 2023.
60. Taiho Oncology, Inc. Futibatinib (TAS-120) TAS-120-101 Clinical Study Report (Part 1) Section 14; 2019.
61. Taiho Oncology, Inc. Study TAS-120-101 (Phase 2) Zusatzanalysen - Sicherheit; 2023.
62. Incyte Corporation. Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy - (FIGHT-202): NCT02924376, INCB 54828-202; 2016 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924376>.
63. Incyte Corporation. A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including F: 2016-002422-36, INCB54828-202; 2017 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002422-36.
64. Incyte Corporation. A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy: INCB54828-202;2016-002422-36-BE; 2017 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002422-36-GB>.
65. Incyte Corporation US. 2016-002422-36 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy; 2017 [Stand: 15.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
66. Curo, a Division of Envision Pharma Group. Indirect Treatment Comparison of Efficacy Outcomes in Patients with FGFR2 Cholangiocarcinoma that is Relapsed or Refractory After ≥ 1 Prior Systemic Therapy: MAIC Results of Futibatinib vs Pemigatinib (updated data from Vogel A et al., 2022); 2023.
67. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. JCO 2004; 22(14):2918–26. doi: 10.1200/JCO.2004.04.132.
68. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. JCO 2006; 24(18):2932–47. doi: 10.1200/JCO.2006.06.9591.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2020 revision); Embase.com format (Glanville <i>et al.</i> , 2019; (23))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'futibatinib'/exp OR futibatinib OR 'tas 120'/exp OR 'tas 120'	305
2	'cholangiocarcinoma'/exp OR 'cholangiocarcinoma'	37.054
3	'biliary tract neoplasms'/exp OR 'biliary tract neoplasms'	60.790
4	cholangiocarcinoma:ti,ab	24.051
5	(((((cholangiocellular:ti,ab OR klatskin*:ti,ab OR gallbladder:ti,ab OR 'gall'/exp OR gall) AND bladder:ti,ab OR 'bile'/exp OR bile) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND tract:ti,ab AND (tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR cancer*:ti,ab))	10.047
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	74.124
7	'randomized controlled trial'/de	712.506
8	'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'	907.040
9	random*:ti,ab,tt	1.792.989
10	'randomization'/exp OR 'randomization'	126.996
11	'intermethod comparison'/exp OR 'intermethod comparison'	285.628
12	placebo:ti,ab,tt	342.227
13	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	588.823
14	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2.502.761
15	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	96.834
16	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	258.787
17	'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'	196.019
18	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	29.423
19	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	116.827
20	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	419.518
21	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	448.176
22	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	416.917
23	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	269.685
24	'human experiment'/exp OR 'human experiment'	579.798
25	trial:ti,tt	365.725
26	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	5.834.324
27	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/exp OR 'comparative study' OR 'controlled study'/exp OR 'controlled study' OR	2.826

	'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	
28	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical study'/exp OR 'controlled clinical study' OR 'controlled study'/exp OR 'controlled study' OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	328.136
29	'case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	19.755
30	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	210.167
31	nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt	17.812
32	'random field*':ti,ab,tt	2.669
33	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1.556
34	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	983.921
35	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	41.880
36	,update review':ab	123
37	(databases NEAR/5 searched):ab	54.574
38	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND ('animal experiment'/exp OR 'animal experiment')	1.161.200
39	('animal experiment'/exp OR 'animal experiment') NOT ('human experiment'/exp OR 'human experiment' OR 'human'/exp OR 'human')	2.160.186
40	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	3.839.377
41	#26 NOT #40	5.585.198
42	#1 AND #6 AND #41	30

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (23)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	futibatinib OR TAS-120	67
2	cholangiocarcinoma[MeSH Terms] OR biliary tract neoplasms[MeSH Terms] OR cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]))	56.674
3	(((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (controlled clinical trial[Publication Type]))) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (placebo[Title/Abstract])) OR (clinical trials as topic[MeSH Terms:noexp])) OR (randomly[Title/Abstract])) OR (trial[Title])	1.586.021
4	(animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	5.183.502
5	(#3) NOT (#4)	1.461.207
6	((#1) AND (#2)) AND (#5)	2

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe*	Ergebnis
1	Futibatinib	11
2	TAS-120	9
3	#1 OR #2	14
4	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	330
5	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	657
6	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw	975
7	((cholangiocellular OR klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR "biliary tract")):ti,ab,kw	7.897
8	((cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	264.287
9	#7 AND #8	2.714
10	#4 OR #5 OR #6 OR #9	2.930
11	#3 AND #10	8

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2020 revision); Embase.com format (Glanville et al 2019a) (23)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemigatinib OR INCB054828	556
2	'cholangiocarcinoma'/exp OR 'cholangiocarcinoma'	37.054
3	'biliary tract neoplasms'/exp OR 'biliary tract neoplasms'	60.790
4	cholangiocarcinoma:ti,ab	24.051
5	(((((cholangiocellular:ti,ab OR klatskin*:ti,ab OR gallbladder:ti,ab OR 'gall'/exp OR gall) AND bladder:ti,ab OR 'bile'/exp OR bile) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND tract:ti,ab AND (tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR cancer*:ti,ab))	10.047
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	74.124
7	'randomized controlled trial'/de	712.506
8	'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'	907.040
9	random*:ti,ab,tt	1.792.989
10	'randomization'/exp OR 'randomization'	126.996
11	'intermethod comparison'/exp OR 'intermethod comparison'	285.628
12	placebo:ti,ab,tt	342.227
13	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	588.823
14	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2.502.761
15	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	96.834
16	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	258.787
17	'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'	196.019
18	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	29.423
19	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	116.827
20	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	419.518
21	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	448.176
22	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	416.917
23	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	269.685
24	'human experiment'/exp OR 'human experiment'	579.798
25	trial:ti,tt	365.725
26	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	5.834.324
27	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/exp OR 'comparative study' OR 'controlled study'/exp OR 'controlled study' OR	2.826

	'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	
28	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical study'/exp OR 'controlled clinical study' OR 'controlled study'/exp OR 'controlled study' OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	328.136
29	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	19.755
30	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	210.167
31	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	17.812
32	'random field*':ti,ab,tt	2.669
33	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1.556
34	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	983.921
35	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	41.880
36	,update review':ab	123
37	(databases NEAR/5 searched):ab	54.574
38	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND ('animal experiment'/exp OR 'animal experiment')	1.161.200
39	('animal experiment'/exp OR 'animal experiment') NOT ('human experiment'/exp OR 'human experiment' OR 'human'/exp OR 'human')	2.160.186
40	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	3.839.377
41	#26 NOT #40	5.585.198
42	#1 AND #6 AND #41	64

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (23)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemigatinib OR INCB054828	157
2	cholangiocarcinoma[MeSH Terms] OR biliary tract neoplasms[MeSH Terms] OR cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]))	56.674
3	(((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (controlled clinical trial[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (placebo[Title/Abstract])) OR (clinical trials as topic[MeSH Terms:noexp])) OR (randomly[Title/Abstract])) OR (trial[Title])	1.586.021
4	(animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	5.183.502
5	(#3) NOT (#4)	1.461.207
6	((#1) AND (#2)) AND (#5)	9

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/)	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe*	Ergebnis
1	Pemigatinib	15
2	INCB054828	12
3	#1 OR #2	18
4	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	330
5	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	657
6	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw	975
7	((cholangiocellular OR klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR "biliary tract")):ti,ab,kw	7.897
8	((cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	264.287
9	#7 AND #8	2.714
10	#4 OR #5 OR #6 OR #9	2.930
11	#3 AND #10	10

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zbAM**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Für nicht randomisierte kontrollierte Studien: Filter nach Waffenschmidt et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020 Sep;11(5):617-626. doi: 10.1002/jrsm.1425. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32472632. Table 5: Search filter with best sensitivity for controlled NRS; adapted for Embase (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	futibatinib/exp OR futibatinib OR 'tas 120'/exp OR 'tas 120'	305
2	'cholangiocarcinoma'/exp OR 'cholangiocarcinoma'	37.054
3	'biliary tract neoplasms'/exp OR 'biliary tract neoplasms'	60.790
4	cholangiocarcinoma:ti,ab	24.051
5	((((cholangiocellular:ti,ab OR klatskin*:ti,ab OR gallbladder:ti,ab OR 'gall'/exp OR gall) AND bladder:ti,ab OR 'bile'/exp OR bile) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND tract:ti,ab AND (tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR cancer*:ti,ab)	10.047
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	74.124
7	cohort:ti,ab OR (control:ti,ab AND study:ti,ab)	3.196.090
8	control:ti,ab AND group*:ti,ab	1.530.518
9	epidemiology':ti,ab	237.550
10	evaluation study'/exp	261.355
11	programm:ti,ab OR 'clinical trial':pt OR 'comparative study*' OR 'statistics'/exp OR 'statistics' OR 'survey*' OR 'follow up*' OR 'time factor'/exp OR 'time factor' OR ci:ti,ab	6.761.599
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	9.593.715
13	animal'/exp NOT 'human'/exp	5.981.384
14	comment:pt OR 'editorial':pt OR 'review':pt OR 'meta analysis':pt OR 'case report':ti,ab OR 'consensus'/exp OR 'consensus' OR 'guideline':pt OR 'history'	2.507.106
15	#13 NOT #14	5.886.790
16	#12 NOT #15	8.678.458
17	#1 AND #6 AND #16	48

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Für nicht randomisierte kontrollierte Studien: Filter nach Waffenschmidt et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	Sep;11(5):617-626. doi: 10.1002/jrsm.1425. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32472632. Table 5: Search filter with best sensitivity for controlled NRS; (24)	
1	futibatinib OR TAS-120	67
2	cholangiocarcinoma[MeSH Terms] OR biliary tract neoplasms[MeSH Terms] OR cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]))	56.674
3	(cohort) OR (control AND study)	4.036.377
4	(control[Text Word]) AND (group*[Text Word])	1.330.117
5	(((((epidemiologic stud*[mesh]) OR (program[Text Word])) OR (clinical trial[pt])) OR (comparative stud*)) OR (evaluation stud*)) OR (statistics as topic[mh])) OR (survey*[tw])) OR (follow-up*) OR (time factors)) OR (ci[Text Word])	12.792.982
6	((#3) OR (#4)) OR (#5)	13.840.865
7	(animals[mh:noexp]) NOT (humans[mh:noexp])	5.149.399
8	(((((comment[pt]) OR (editorial[pt])) OR (review[pt])) OR (meta analysis[pt])) OR (case report[Text Word])) OR (consensus[mh])) OR (guideline[pt])) OR (history[sh])	5.536.545
9	(#7) OR (#8)	10.455.276
10	(#6) NOT (#9)	10.587.515
11	(#1) AND (#2) AND (#10)	10

Suche in der Cochrane Library. wie unter Abschnitt Anhang 4-A (Anhang 4-A1) dargestellt.

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Für nicht randomisierte kontrollierte Studien: Filter nach Waffenschmidt et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020 Sep;11(5):617-626. doi: 10.1002/jrsm.1425. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32472632. Table 5: Search filter with best sensitivity for controlled NRS; adapted for Embase (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemigatinib/exp OR 'pemigatinib' OR 'incb054828'/exp OR 'incb054828'	556
2	'cholangiocarcinoma'/exp OR 'cholangiocarcinoma'	37.054
3	'biliary tract neoplasms'/exp OR 'biliary tract neoplasms'	60.790
4	cholangiocarcinoma:ti,ab	24.051
5	(((((cholangiocellular:ti,ab OR klatskin*:ti,ab OR gallbladder:ti,ab OR 'gall'/exp OR gall) AND bladder:ti,ab OR 'bile'/exp OR bile) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND tract:ti,ab AND (tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR cancer*:ti,ab))	10.047
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	74.137
7	cohort:ti,ab OR (control:ti,ab AND study:ti,ab)	3.196.090

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

8	control:ti,ab AND group*:ti,ab	1.530.518
9	epidemiology':ti,ab	237.550
10	evaluation study'/exp	261.355
11	programm:ti,ab OR 'clinical trial':pt OR 'comparative study*' OR 'statistics'/exp OR 'statistics' OR 'survey*' OR 'follow up*' OR 'time factor'/exp OR 'time factor' OR ci:ti,ab	6.761.599
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	9.593.715
13	animal'/exp NOT 'human'/exp	5.981.384
14	comment:pt OR 'editorial':pt OR 'review':pt OR 'meta analysis':pt OR 'case report':ti,ab OR 'consensus'/exp OR 'consensus' OR 'guideline':pt OR 'history'	2.507.106
15	#13 NOT #14	5.886.790
16	#12 NOT #15	8.681.850
17	#1 AND #6 AND #16	84

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Für nicht randomisierte kontrollierte Studien: Filter nach Waffenschmidt et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020 Sep;11(5):617-626. Doi: 10.1002/jrsm.1425. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32472632. Table 5: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemigatinib OR INCB054828	157
2	cholangiocarcinoma[MeSH Terms] OR biliary tract neoplasms[MeSH Terms] OR cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]))	56.674
3	(cohort) OR (control AND study)	4.036.377
4	(control[Text Word]) AND (group*[Text Word])	1.330.117
5	(((((epidemiologic stud*[mesh]) OR (program[Text Word])) OR (clinical trial[pt])) OR (comparative stud*)) OR (evaluation stud*)) OR (statistics as topic[mh])) OR (survey*[tw])) OR (follow-up*)) OR (time factors)) OR (ci[Text Word])	12.792.982
6	((#3) OR (#4)) OR (#5)	13.840.865
7	(animals[mh:noexp]) NOT (humans[mh:noexp])	5.149.399
8	(((((comment[pt]) OR (editorial[pt])) OR (review[pt])) OR (meta analysis[pt])) OR (case report[Text Word])) OR (consensus[mh])) OR (guideline[pt])) OR (history[sh])	5.536.545
9	(#7) OR (#8)	10.455.276
10	(#6) NOT (#9)	10.587.515
11	(#1) AND (#2) AND (#10)	28

Suche in der Cochrane Library, wie unter Abschnitt Anhang 4-A (Anhang 4-A2) dargestellt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	futibatinib'/exp OR futibatini OR 'tas 120'/exp OR 'tas 120'	305
2	cholangiocarcinoma'/exp OR 'cholangiocarcinoma'	37.054
3	'biliary tract neoplasms'/exp OR 'biliary tract neoplasms'	60.790
4	cholangiocarcinoma:ti,ab	24.051
5	(((((cholangiocellular:ti,ab OR klatskin*:ti,ab OR gallbladder:ti,ab OR 'gall'/exp OR gall) AND bladder:ti,ab OR 'bile'/exp OR bile) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND tract:ti,ab AND (tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR cancer*:ti,ab))	10.047
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	74.137
7	second:ti,ab OR 'second line':ti,ab OR 'second-line':ti,ab OR 'refract*':ti,ab OR 'relaps*':ti,ab OR 'previous*':ti,ab	4.814.316
8	#1 AND #6 AND #7	73

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	futibatinib OR TAS-120	67
2	cholangiocarcinoma[MeSH Terms] OR biliary tract neoplasms[MeSH Terms] OR cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]))	56.683
3	(((((second[Title/Abstract]) OR (second line[Title/Abstract])) OR (second-line[Title/Abstract])) OR (refract*[Title/Abstract]))) OR (relaps*[Title/Abstract])) OR (previous*[Title/Abstract]))	3.660.110
4	((#1) AND (#2)) AND (#3)	16

Suche in der Cochrane Library, wie unter Abschnitt Anhang 4-A (Anhang 4-A1) dargestellt.

Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation für den indirekten Vergleich

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemigatinib':ti,ab OR 'incb054828':ti,ab	234
2	cholangiocarcinoma'/exp OR 'cholangiocarcinoma'	37.054
3	'biliary tract neoplasms'/exp OR 'biliary tract neoplasms'	60.790
4	cholangiocarcinoma:ti,ab	24.051
5	(((((cholangiocellular:ti,ab OR klatskin*:ti,ab OR gallbladder:ti,ab OR 'gall'/exp OR gall) AND bladder:ti,ab OR 'bile'/exp OR bile) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND duct*:ti,ab OR biliary) AND tract:ti,ab AND (tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR cancer*:ti,ab))	10.047
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	74.156
7	second:ti,ab OR 'second line':ti,ab OR 'second-line':ti,ab OR 'refract*':ti,ab OR 'relaps*':ti,ab OR 'previous*':ti,ab	4.815.279
8	#1 AND #6 AND #7	83

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pemigatinib OR INCB054828	157
2	cholangiocarcinoma[MeSH Terms] OR biliary tract neoplasms[MeSH Terms] OR cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]))	56.683
3	(((((second[Title/Abstract]) OR (second line[Title/Abstract])) OR (second-line[Title/Abstract])) OR (refract*[Title/Abstract]))) OR (relaps*[Title/Abstract])) OR (previous*[Title/Abstract])	3.660.110
4	((#1) AND (#2)) AND (#3)	49

Suche in der Cochrane Library, wie unter Abschnitt Anhang 4-A (Anhang 4-A2) dargestellt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	
Treffer	

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	futibatinib OR TAS-120 [Intervention] AND cholangiocarcinoma [Condition]	4

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(Futibatinib OR TAS-120) AND cholangiocarcinoma	2

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Futibatinib OR TAS-120	19*
* 36 Einträge für 19 Studien		

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	European Medicines Agency Clinical Data	
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Lytgobi [Product name]	0
2	Futibatinib [Active substance / INN]	0
3	TAS-120 [Active substance / INN]	0
Treffer gesamt		0

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	15.03.2024		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe		Treffer
1	Futibatinib OR TAS-120	Textfelder	3
2	Futibatinib OR TAS-120	Title	3
3	Futibatinib OR TAS-120	Active Substance	4
Treffer gesamt			4*
* Die Ergebnisse für jede einzelne der Strategien 1-3 wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt).			

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	Internetseite des G-BA	
Internetadresse	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Futibatinib	5
2	“TAS-120” AND Cholangikarzinom	1
3	Futibatinib AND Cholangikarzinom	2
Treffer gesamt		5*
* Die Ergebnisse für jede einzelne der Strategien wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt).		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	pemigatinib OR INCB054828 [Intervention] AND cholangiocarcinoma [Condition]	7

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(pemigatinib OR INCB054828) AND cholangiocarcinoma	2

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(pemigatinib OR INCB054828) AND cholangiocarcinoma	6*
* 13 Einträge für 6 Studien		

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	European Medicines Agency Clinical Data	
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Pemazyre [Product name]	0
2	Pemigatinib [Active substance / INN]	0
3	INCB054828 [Active substance / INN]	0
Treffer gesamt		0

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	15.03.2024		
Suchstrategie			
#	Suchbegriffe		Treffer
1	Pemigatinib OR INCB054828	Textfelder	6
2	Pemigatinib OR INCB054828	Title	6
3	Pemigatinib OR INCB054828	Active Substance	8
Treffer gesamt			8*
* Die Ergebnisse für jede einzelne der Strategien 1-3 wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt).			

Studienregister/ Studienregisterdatenbank	Internetseite des G-BA	
Internetadresse	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/	
Datum der Suche	15.03.2024	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Treffer
1	INCB054828 AND Cholangiokarzinom	5
2	Pemigatinib AND Cholangiokarzinom	19
Treffer gesamt		16*
* Die Ergebnisse für jede einzelne der Strategien wurden jeweils einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt (Anzahl Treffer gesamt).		

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Futibatinib (zbAM):

Es wurden die gleichen Suchstrategien angewandt wie unter Anhang 4-B1 beschrieben.

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Pemigatinib (zVT):

Es wurden die gleichen Suchstrategien angewandt wie unter Anhang 4-B2 beschrieben.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Futibatinib (zbAM):

Es wurden die gleichen Suchstrategien angewandt wie unter Anhang 4-B1 beschrieben.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemigatinib (zVT):

Es wurden die gleichen Suchstrategien angewandt wie unter Anhang 4-B2 beschrieben.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Nicht zutreffend

Suche nach Studien mit einer Kontrollpopulation für den indirekten Vergleich

#	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Subbiah, V.; Iannotti, N. O.; Gutierrez, M.; Smith, D. C.; Féliz, L.; Lihou, C. F. et al. (2022): FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies. In: <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 33 (5), S. 522–533. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.02.001.	A1

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
ClinicalTrials.gov	4	4	0
EU-CTR	2	2	0
ICTRP	19	19	0
EMA Clinical Data	0	0	0
PharmNet.Bund	4	4	0
G-BA	5	5	0
Summe	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 0$

#	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Taiho Oncology, Inc.: A Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02052778, TPU-TAS-120-101 2013-004810-16. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052778 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
2	Taiho Oncology, Inc.: Expanded Access Study of TAS-120 in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. NCT04507503, TAS-120-401. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507503 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
3	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. NCT04093362, TAS-120-301 2019-004630-42. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093362 zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
4	Taiho Oncology, Inc. (2023): Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement (FOENIX-CCA4). (TAS-120-205). Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05727176?term=TAS-120-205&draw=2&rank=1	A6

#	Quelle	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register		
5	Taiho Oncology Inc: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. 2019-004630-42, TAS-120-301. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004630-42 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
6	Taiho Oncology Inc: PHASE ½ STUDY OF TAS-120 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS HARBORING FGF/FGFR ABERRATIONS. 2013-004810-16, TPU-TAS-120-101. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		
7	American Society of Clinical Oncology: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer., Pro00014171. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
8	Elsayed Hamdy: Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement., EUCT Number: 2023-503665-39;NCT05727176. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051230018 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
9	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris: European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors., 2016/2396;2016-000133-40. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813135 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
10	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France: Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas., 2017-002851-27;C16-40. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784014 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
11	M.D. Anderson Cancer Center: A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma., 2020-0776. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05036681 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
12	Mayo Clinic: Futibatinib and Pembrolizumab for the Treatment of Advanced or Metastatic FGF19 Positive BCLC Stage A, B, or C Liver Cancer., NCI-2021-02444;MC200402. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04828486 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
13	Nasermoaddeli Ali: AB122 Platform study. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210020 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
14	Taiho Oncology Inc: A study of TAS-120 in patients with advanced cancer with genetic abnormalities., TPU-TAS-120-101;NCT02052778;121062. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
15	Taiho Oncology, Inc.: A Study of TAS-120 in Patients With Metastatic Breast Cancer., 2019-001164-30;FOENIX-MBC2 TAS-120-201. Hg. v. WHO ICTRP.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024436 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
16	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib and Pembrolizumab Combination in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma., TAS-120-203. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04601857 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
17	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib in Patients With Specific FGFR Aberrations., 2019-004084-49;TAS-120-202. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04189445 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
18	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements., 2019-004630-42;TAS-120-301. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04093362 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
19	Taiho Oncology, Inc.: Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement., 2023-503665-39;2022-9400;TAS-120-205. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05727176 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
20	Taiho Oncology, Inc.: Phase 2 Futibatinib in Combination With PD-1 Antibody Based Standard of Care in Solid Tumors., TAS-120-206. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05945823 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
21	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.: AB122 Platform Study., 10071010. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04999761 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
22	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-NL. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
23	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-SE. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
24	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-ES. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
25	Vall d'Hebron Institute of Oncology: A Modular Multi-Basket Trial to Improve Personalized Medicine in Cancer Patients (Basket of Baskets)., 2017-005108-89;VHIO17002. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03767075 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
26	Taiho Oncology Inc. 2013-004810-16 Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: TPU-TAS-120-101;	A5

#	Quelle	Ausschlussgrund
	NCT02052778; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
27	Taiho Oncology Inc. 2019-004084-49 A PHASE 2 STUDY OF FUTIBATINIB IN PATIENTS WITH SPECIFIC FGFR ABERRATIONS: TAS-120-202, NCT04189445; 2021. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
28	Taiho Oncology Inc. 2019-004630-42: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements: FOENIX-CCA3, TAS-120-301, NCT04093362; 2021. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
29	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). 2017-005108-89 Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors.: VHIO17002; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
Internetseite des G-BA		
30	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6552/2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
31	Incyte Biosciences Germany GmbH (2021): 2021-03-31 Modul 4A Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4632/2021_03_30_Modul4A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
32	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4570/2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
33	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5423/2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
34	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2022_07_18_Modul4B_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5917/2022_07_18_Modul4B_Pembrolizumab.pdf .	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
ClinicalTrials.gov	7	7	0
EU-CTR	2	2	0
ICTRP	6	6	0
EMA Clinical Data	0	0	0
PharmNet.Bund	8	8	0
G-BA	16	16	0
Summe	$\Sigma = 39$	$\Sigma = 39$	$\Sigma = 0$

#	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI): Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma. NCT04088188, ACCRU-ICRN-1701 NCI-2019-05811 P30CA015083. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088188 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
2	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma. NCT03656536, INCB 54828-302. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656536 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
3	Incyte Corporation: Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy – (FIGHT-202). NCT02924376, INCB 54828-202. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924376 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
4	Incyte Corporation: Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies – (FIGHT-101). NCT02393248, INCB 54828-101. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
5	Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd.: Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement. NCT04256980, CIBI375A201. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256980 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
6	Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest Incyte Biosciences International Sàrl: Pemigatinib After SBRT or Other Minimally Invasive Technique in Advanced iCCA With FGFR2 Fusion/Rearrangements. NCT05565794, PEARLDIFER. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05565794 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
7	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University: Pemigatinib Combined With PD-1 Inhibitor in Unresectable or Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma. NCT05913661. Online verfügbar unter	A5

#	Quelle	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05913661?cond=Cholangiocarcinoma&intr=pemigatinib%20OR%20INCB054828&rank=7 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
EU Clinical Trials Register		
8	Incyte Corporation: A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of. 2018-002894-23, INCB54828-302. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002894-23 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
9	Incyte Corporation: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including F. 2016-002422-36, INCB54828-202. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002422-36 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		
10	Incyte Corporation: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With AdvancedCholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy., INCB54828-202;2016-002422-36-BE. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002422-36 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
11	Incyte Corporation: A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)., INCB54828-302. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002894-23 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
12	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma., INCB 54828-302. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03656536 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
13	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma – (FIGHT-302)., NCT03656536. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194821 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
14	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University: Pemigatinib Combined With PD-1 Inhibitor in Unresectable or Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma., SYSKY-2023-061-01. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05913661 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
15	Institut für klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest: Pemigatinib After Curative Local Therapy in Advanced iCCA With FGFR2 Fusion/Rearrangements., 2021-006232-50;IKF-t055;PEARLDIFER. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565794 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
16	Incyte Corporation US. 2016-002422-36 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy; 2017. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
17	Incyte Corporation US. 2018-002894-23 A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302): INCB54828-302; 2019. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
18	Incyte Corporation US. 2018-004768-69 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Locally Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Solid Tumor Malignancies Harboring Activating FGFR Mutations or Translocations (FIGHT-207): INCB54828-207. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
19	Incyte Corporation US. 2019-000721-50 A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205): INCB54828-205. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
20	Incyte Corporation US. 2021-004934-12 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With an FGFR Alteration Who Progressed on Previous Therapy (FIGHT-210): INCB54828-210. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
21	Institut für klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. 2021-006232-50 A Phase II study of pemigatinib after SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) or other minimally invasive technique as definitive organ preserving therapy in locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 fusions/rearrangements: PEARLDIFER. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
22	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2017-003040-20 A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have received three cycles of platinum doublet chemotherapy; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
23	Incyte Corporation US. An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemotherapy	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(POD1UM-204). Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
Internetseite des G-BA		
24	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4633/2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
25	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul_2_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4630/2021_03_30_Modul_2_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
26	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul1_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4628/2021_03_30_Modul1_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
27	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul3A_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4631/2021_03_30_Modul3A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
28	Incyte Biosciences Germany GmbH: Unterlage-nach-Kapitel5-§17-Abs-1-VerfO_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4629/Unterlage-nach-Kapitel5-%C2%A717-Abs-1-VerfO_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
29	Incyte Biosciences Germany GmbH (2021): 2021-03-31 Modul 4A Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4632/2021_03_30_Modul4A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
30	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): 2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4634/2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
31	MSD Sharp & Dohme GmbH (2022): 2022_07_18_Modul4E_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5910/2022_07_18_Modul4E_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
32	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D_842. 2022. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5913/2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D_842.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
33	AstraZeneca GmbH (2023): 2023_03_30_Modul3A_Durvalumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6544/2023_03_30_Modul3A_Durvalumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
34	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6552/2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
35	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): 2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-842. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5912/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-842.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6

#	Quelle	Ausschlussgrund
36	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6840/2023-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivosidenib_D-955.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
37	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul1_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6832/2023_07_13_Modul1_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
38	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
39	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul4B_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Futibatinib

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
ClinicalTrials.gov	4	4	0
EU-CTR	2	2	0
ICTRP	19	19	0
EMA Clinical Data	0	0	0
PharmNet.Bund	4	4	0
G-BA	5	5	0
Summe	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 0$

#	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Taiho Oncology, Inc.: A Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02052778, TPU-TAS-120-101 2013-004810-16. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052778 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
2	Taiho Oncology, Inc.: Expanded Access Study of TAS-120 in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. NCT04507503, TAS-120-401. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507503 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
3	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	FGFR2 Gene Rearrangements. NCT04093362, TAS-120-301 2019-004630-42. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093362 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
4	Taiho Oncology, Inc. (2023): Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement (FOENIX-CCA4). (TAS-120-205). Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05727176?term=TAS-120-205&draw=2&rank=1 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
EU Clinical Trials Register		
5	Taiho Oncology Inc: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. 2019-004630-42, TAS-120-301. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004630-42 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
6	Taiho Oncology Inc: PHASE ½ STUDY OF TAS-120 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS HARBORING FGF/FGFR ABERRATIONS. 2013-004810-16, TPU-TAS-120-101. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		
7	American Society of Clinical Oncology: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer., Pro00014171. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
8	Elsayed Hamdy: Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement., EUCT Number: 2023-503665-39;NCT05727176. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051230018 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
9	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris: European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors., 2016/2396;2016-000133-40. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813135 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
10	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France: Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas., 2017-002851-27;C16-40. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784014 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
11	M.D. Anderson Cancer Center: A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma., 2020-0776. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05036681 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
12	Mayo Clinic: Futibatinib and Pembrolizumab for the Treatment of Advanced or Metastatic FGF19 Positive BCLC Stage A, B, or C Liver Cancer., NCI-2021-02444;MC200402. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04828486 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
13	Nasermoaddeli Ali: AB122 Platform study. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210020 , zuletzt geprüft am	A5

#	Quelle	Ausschlussgrund
	15.03.2024.	
14	Taiho Oncology Inc: A study of TAS-120 in patients with advanced cancer with genetic abnormalities., TPU-TAS-120-101;NCT02052778;121062. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
15	Taiho Oncology, Inc.: A Study of TAS-120 in Patients With Metastatic Breast Cancer., 2019-001164-30;FOENIX-MBC2 TAS-120-201. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024436 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
16	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib and Pembrolizumab Combination in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma., TAS-120-203. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04601857 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
17	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib in Patients With Specific FGFR Aberrations., 2019-004084-49;TAS-120-202. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04189445 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
18	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements., 2019-004630-42;TAS-120-301. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04093362 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
19	Taiho Oncology, Inc.: Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement., 2023-503665-39;2022-9400;TAS-120-205. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05727176 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
20	Taiho Oncology, Inc.: Phase 2 Futibatinib in Combination With PD-1 Antibody Based Standard of Care in Solid Tumors., TAS-120-206. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05945823 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
21	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.: AB122 Platform Study., 10071010. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04999761 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
22	Vall d’Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-NL. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
23	Vall d’Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-SE. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
24	Vall d’Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-ES. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
25	Vall d'Hebron Institute of Oncology: A Modular Multi-Basket Trial to Improve Personalized Medicine in Cancer Patients (Basket of Baskets)., 2017-005108-89; VHIO17002. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03767075 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
26	Taiho Oncology Inc. 2013-004810-16 Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: TPU-TAS-120-101; NCT02052778; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
27	Taiho Oncology Inc. 2019-004084-49 A PHASE 2 STUDY OF FUTIBATINIB IN PATIENTS WITH SPECIFIC FGFR ABERRATIONS: TAS-120-202, NCT04189445; 2021. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
28	Taiho Oncology Inc. 2019-004630-42: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements: FOENIX-CCA3, TAS-120-301, NCT04093362; 2021. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
29	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). 2017-005108-89 Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors.: VHIO17002; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
Internetseite des G-BA		
30	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6552/2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
31	Incyte Biosciences Germany GmbH (2021): 2021-03-31 Modul 4A Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4632/2021_03_30_Modul4A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
32	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4570/2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
33	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5423/2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
34	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2022_07_18_Modul4B_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5917/2022_07_18_Modul4B_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Pemigatinib

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
ClinicalTrials.gov	7	7	0
EU-CTR	2	2	0
ICTRP	6	6	0
EMA Clinical Data	0	0	0
PharmNet.Bund	8	8	0
G-BA	16	16	0
Summe	$\Sigma = 39$	$\Sigma = 39$	$\Sigma = 0$

#	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI): Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma. NCT04088188, ACCRU-ICRN-1701 NCI-2019-05811 P30CA015083. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088188 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
2	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma. NCT03656536, INCB 54828-302. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656536 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
3	Incyte Corporation: Efficacy and Safety of Pemigatinib in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Who Failed Previous Therapy – (FIGHT-202). NCT02924376, INCB 54828-202. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924376 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
4	Incyte Corporation: Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies – (FIGHT-101). NCT02393248, INCB 54828-101. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
5	Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd.: Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement. NCT04256980, CIBI375A201. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256980 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
6	Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest Incyte Biosciences International Sàrl: Pemigatinib After SBRT or Other Minimally Invasive Technique in Advanced iCCA With FGFR2 Fusion/Rearrangements. NCT05565794, PEARLDIFER. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05565794 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
7	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University: Pemigatinib Combined With PD-1 Inhibitor in Unresectable or Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma. NCT05913661. Online verfügbar unter	A5

#	Quelle	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05913661?cond=Cholangiocarcinoma&intr=pemigatinib%20OR%20INCB054828&rank=7 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
EU Clinical Trials Register		
8	Incyte Corporation: A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of. 2018-002894-23, INCB54828-302. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002894-23 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
9	Incyte Corporation: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including F. 2016-002422-36, INCB54828-202. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002422-36 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		
10	Incyte Corporation: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With AdvancedCholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy., INCB54828-202;2016-002422-36-BE. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002422-36 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
11	Incyte Corporation: A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)., INCB54828-302. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002894-23 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
12	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma., INCB 54828-302. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03656536 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
13	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma – (FIGHT-302)., NCT03656536. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194821 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
14	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University: Pemigatinib Combined With PD-1 Inhibitor in Unresectable or Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma., SYSKY-2023-061-01. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05913661 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
15	Institut für klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest: Pemigatinib After Curative Local Therapy in Advanced iCCA With FGFR2 Fusion/Rearrangements., 2021-006232-50;IKF-t055;PEARLDIFER. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565794 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
16	Incyte Corporation US. 2016-002422-36 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy; 2017. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
17	Incyte Corporation US. 2018-002894-23 A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302): INCB54828-302; 2019. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
18	Incyte Corporation US. 2018-004768-69 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Locally Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Solid Tumor Malignancies Harboring Activating FGFR Mutations or Translocations (FIGHT-207): INCB54828-207. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
19	Incyte Corporation US. 2019-000721-50 A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205): INCB54828-205. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
20	Incyte Corporation US. 2021-004934-12 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With an FGFR Alteration Who Progressed on Previous Therapy (FIGHT-210): INCB54828-210. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
21	Institut für klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. 2021-006232-50 A Phase II study of pemigatinib after SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) or other minimally invasive technique as definitive organ preserving therapy in locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 fusions/rearrangements: PEARLDIFER. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
22	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2017-003040-20 A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have received three cycles of platinum doublet chemotherapy; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
23	Incyte Corporation US. An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemotherapy	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	(POD1UM-204). Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
Internetseite des G-BA		
24	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4633/2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
25	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul_2_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4630/2021_03_30_Modul_2_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
26	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul1_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4628/2021_03_30_Modul1_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
27	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul3A_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4631/2021_03_30_Modul3A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
28	Incyte Biosciences Germany GmbH: Unterlage-nach-Kapitel5-§17-Abs-1-VerfO_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4629/Unterlage-nach-Kapitel5-%C2%A717-Abs-1-VerfO_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
29	Incyte Biosciences Germany GmbH (2021): 2021-03-31 Modul 4A Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4632/2021_03_30_Modul4A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
30	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): 2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4634/2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
31	MSD Sharp & Dohme GmbH (2022): 2022_07_18_Modul4E_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5910/2022_07_18_Modul4E_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
32	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D_842. 2022. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5913/2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D_842.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
33	AstraZeneca GmbH (2023): 2023_03_30_Modul3A_Durvalumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6544/2023_03_30_Modul3A_Durvalumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
34	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6552/2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
35	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): 2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-842. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5912/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-842.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6

#	Quelle	Ausschlussgrund
36	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6840/2023-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivosidenib_D-955.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
37	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul1_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6832/2023_07_13_Modul1_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
38	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
39	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul4B_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Futibatinib

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
ClinicalTrials.gov	4	3	1
EU-CTR	2	1	1
ICTRP	19	18	1
EMA Clinical Data	0	0	0
PharmNet.Bund	4	3	1
G-BA	9	9	0
Summe	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 30$	$\Sigma = 4$

#	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Taiho Oncology, Inc.: Expanded Access Study of TAS-120 in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. NCT04507503, TAS-120-401. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507503 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
2	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. NCT04093362, TAS-120-301 2019-004630-42. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093362 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
3	Taiho Oncology, Inc. (2023): Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement (FOENIX-CCA4). (TAS-120-205). Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05727176?term=TAS-120-205&draw=2&rank=1 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
EU Clinical Trials Register		
4	Taiho Oncology Inc: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements. 2019-004630-42, TAS-120-301. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004630-42 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		
5	American Society of Clinical Oncology: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer., Pro00014171. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
6	Elsayed Hamdy: Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement., EUCT Number: 2023-503665-39;NCT05727176. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051230018 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
7	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris: European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors., 2016/2396;2016-000133-40. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813135 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
8	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France: Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas., 2017-002851-27;C16-40. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784014 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
9	M.D. Anderson Cancer Center: A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma., 2020-0776. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05036681 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
10	Mayo Clinic: Futibatinib and Pembrolizumab for the Treatment of Advanced or Metastatic FGF19 Positive BCLC Stage A, B, or C Liver Cancer., NCI-2021-02444;MC200402. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04828486 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
11	Nasermoaddeli Ali: AB122 Platform study. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210020 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
12	Taiho Oncology, Inc.: A Study of TAS-120 in Patients With Metastatic Breast Cancer., 2019-001164-30;FOENIX-MBC2 TAS-120-201. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024436 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
13	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib and Pembrolizumab Combination in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma., TAS-120-203. Hg. v. WHO	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04601857 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
14	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib in Patients With Specific FGFR Aberrations., 2019-004084-49;TAS-120-202. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04189445 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
15	Taiho Oncology, Inc.: Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements., 2019-004630-42;TAS-120-301. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04093362 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
16	Taiho Oncology, Inc.: Study of Futibatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusion or Rearrangement., 2023-503665-39;2022-9400;TAS-120-205. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05727176 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
17	Taiho Oncology, Inc.: Phase 2 Futibatinib in Combination With PD-1 Antibody Based Standard of Care in Solid Tumors., TAS-120-206. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05945823 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
18	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.: AB122 Platform Study., 10071010. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT04999761 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
19	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-NL. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
20	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-SE. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
21	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO): A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients., VHIO17002;2017-005108-89-ES. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
22	Vall d'Hebron Institute of Oncology: A Modular Multi-Basket Trial to Improve Personalized Medicine in Cancer Patients (Basket of Baskets); 2017-005108-89;VHIO17002. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03767075 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
23	Taiho Oncology Inc. 2019-004084-49 A PHASE 2 STUDY OF FUTIBATINIB IN PATIENTS WITH SPECIFIC FGFR ABERRATIONS: TAS-120-202, NCT04189445; 2021. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
24	Taiho Oncology Inc. 2019-004630-42: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Rearrangements: FOENIX-CCA3, TAS-120-301, NCT04093362; 2021. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
25	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). 2017-005108-89 Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors.: VHIO17002; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
Internetseite des G-BA		
26	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6552/2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
27	Incyte Biosciences Germany GmbH (2021): 2021-03-31 Modul 4A Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4632/2021_03_30_Modul4A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
28	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4570/2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
29	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5423/2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
30	MSD Sharp & Dohme GmbH: 2022_07_18_Modul4B_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5917/2022_07_18_Modul4B_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

Suchen nach weiteren Untersuchungen mit Pemigatinib

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
ClinicalTrials.gov	7	6	1
EU-CTR	2	1	1
ICTRP	6	5	1
EMA Clinical Data	0	0	0
PharmNet.Bund	8	7	1
G-BA	16	15	1
Summe	$\Sigma = 39$	$\Sigma = 34$	$\Sigma = 5$

#	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI): Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma. NCT04088188, ACCRU-ICRN-1701 NCI-2019-05811 P30CA015083. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088188 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
2	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma. NCT03656536, INCB 54828-302. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656536 zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
3	Incyte Corporation: Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies – (FIGHT-101). NCT02393248, INCB 54828-101. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
4	Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd.: Pemigatinib in Treating Patients With Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Rearrangement. NCT04256980, CIBI375A201. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256980 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
5	Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest Incyte Biosciences International Sàrl: Pemigatinib After SBRT or Other Minimally Invasive Technique in Advanced iCCA With FGFR2 Fusion/Rearrangements. NCT05565794, PEARLDIFER. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05565794 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
6	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University: Pemigatinib Combined With PD-1 Inhibitor in Unresectable or Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma. NCT05913661. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/study/NCT05913661?cond=Cholangiocarcinoma&intr=pemigatinib%20OR%20INCB054828&rank=7 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
EU Clinical Trials Register		

#	Quelle	Ausschlussgrund
7	Incyte Corporation: A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of. 2018-002894-23, INCB54828-302. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002894-23 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal		
8	Incyte Corporation: A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302)., INCB54828-302. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002894-23 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
9	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma., INCB 54828-302. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT03656536 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
10	Incyte Corporation: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Chemotherapy in Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma – (FIGHT-302)., NCT03656536. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194821 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
11	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University: Pemigatinib Combined With PD-1 Inhibitor in Unresectable or Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma., SYSKY-2023-061-01. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/show/NCT05913661 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
12	Institut für klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest: Pemigatinib After Curative Local Therapy in Advanced iCCA With FGFR2 Fusion/Rearrangements., 2021-006232-50;IKF-t055;PEARLDIFER. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565794 , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
13	Incyte Corporation US. 2018-002894-23 A Phase 3, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Chemotherapy in First-Line Treatment of Participants With Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With FGFR2 Rearrangement (FIGHT-302): INCB54828-302; 2019. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
14	Incyte Corporation US. 2018-004768-69 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Locally Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Solid Tumor Malignancies Harboring Activating FGFR Mutations or Translocations (FIGHT-207): INCB54828-207. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
15	Incyte Corporation US. 2019-000721-50 A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205): INCB54828-205. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
16	Incyte Corporation US. 2021-004934-12 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With an FGFR Alteration Who Progressed on Previous Therapy (FIGHT-210): INCB54828-210. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
17	Institut für klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. 2021-006232-50 A Phase II study of pemigatinib after SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) or other minimally invasive technique as definitive organ preserving therapy in locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 fusions/rearrangements: PEARLDIFER. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A5
18	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2017-003040-20 A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have recieved three cycles of platinum doublet chemotherapy; 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
19	Incyte Corporation US. An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-204). Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
Internetseite des G-BA		
20	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4633/2021-04-15_Nutzenbewertung_G-BA_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
21	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul_2_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4630/2021_03_30_Modul_2_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
22	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul1_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4628/2021_03_30_Modul1_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
23	Incyte Biosciences Germany GmbH: 2021_03_30_Modul3A_Pemigatinib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4631/2021_03_30_Modul3A_Pemigatinib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
24	Incyte Biosciences Germany GmbH: Unterlage-nach-Kapitel5-§17-Abs-1-VerfO_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4629/Unterlage-nach-Kapitel5-%C2%A717-Abs-1-VerfO_Pemigatinib_D-670.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
25	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): 2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4634/2021-04-	A6

#	Quelle	Ausschlussgrund
	15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670.pdf, zuletzt geprüft am 15.03.2024.	
26	MSD Sharp & Dohme GmbH (2022): 2022_07_18_Modul4E_Pembrolizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5910/2022_07_18_Modul4E_Pembrolizumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
27	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D_842. 2022. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5913/2022-08-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D_842.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
28	AstraZeneca GmbH (2023): 2023_03_30_Modul3A_Durvalumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6544/2023_03_30_Modul3A_Durvalumab.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A2
29	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6552/2023-04-01_Informationen-zVT_Durvalumab_D-920.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
30	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): 2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-842. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5912/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-842.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
31	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6840/2023-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivosidenib_D-955.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A6
32	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul1_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6832/2023_07_13_Modul1_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
33	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1
34	Servier Deutschland GmbH: 2023_07_13_Modul4B_Ivosidenib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf , zuletzt geprüft am 15.03.2024.	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TAS-120-101 (FOENIX-CCA2, NCT02052778, 2013-004810-16) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations – Phase 2 Portion Evaluating Futibatinib at a QD Dose of 20 mg, in Patients with iCCA Harboring FGFR2 Gene Fusions or FGFR2 Rearrangements</p> <p>Zusammenfassung: Der einarmige, offene Phase 2-Teil der Studie TAS-120-101 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der kontinuierlichen Gabe von Futibatinib (TAS-120) in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich bei Patienten mit iCCA und <i>FGFR2</i>-Fusion oder -Rearrangement. Eingeschlossen wurden 120 Patienten, bei denen vorausgegangene Standardtherapien fehlgeschlagen waren und für die keine weitere Standardtherapie zur Verfügung stand.</p> <p>Das primäre Ziel war die Bestätigung der Wirksamkeit gemessen an der objektiven Ansprechrate (ORR) der Futibatinib-Behandlung bei Patienten mit <i>FGFR2</i>-mutiertem iCCA.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, irresektablen und/oder metastasiertem iCCA sind begrenzt, die Prognose ist schlecht und die Lebenserwartung ist stark reduziert.</p> <p>Potenziell kurative chirurgische Verfahren kommen nur in frühen Stadien zum Einsatz. Jedoch ist die Rezidivrate nach Resektion sehr hoch. In den meisten Fällen wird ein CCA erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Eine Resektion des Tumors ist dann nicht mehr möglich und die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung stützt sich primär auf den Einsatz einer palliativen Chemotherapie. Unter den herkömmlichen, etablierten Therapiestandards in der Erst- und der Zweitlinie ist das klinische Outcome schlecht. Die Zweitlinien-Chemotherapie ist aktuell nur eine Option für ein ausgewähltes Patientenkontinuum mit gutem Allgemeinzustand. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand können nur abgeschwächte Chemotherapien eingesetzt werden oder es ist nur eine rein symptomorientierte Therapie möglich. Pemigatinib kann laut Leitlinien Patienten mit <i>FGFR</i>-Fusion oder -Rearrangement,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die nach mindestens einer Systemtherapie progredient waren, gegeben werden.</p> <p>Somit besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf vor allem für weitere zielgerichtete Therapien dieser sehr aggressiven und mit einer hohen Mortalität assoziierten Krebserkrankung. Aufgrund des Nachweises von typischen molekularen Aberrationen beim CCA konnten spezifische Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien identifiziert werden. Vor allem FGFR2-Veränderungen, die fast nur beim iCCA vorkommen, eignen sich für den zielgerichteten Therapieansatz.</p> <p>Futibatinib ist der erste zugelassene, hochselektive FGFR1-4 Inhibitor, der die FGF/FGFR-Signalübertragung durch eine kovalente Bindung wirksam und irreversibel hemmt. Futibatinib bindet kovalent an einen Cysteinrest in der P-Schleife der ATP-bindenden Tasche der FGFR-Tyrosinkinase-Domäne und hemmt so die FGFR-Phosphorylierung und nachfolgende Signalübertragung in FGFR-deregulierten Tumorzelllinien. Aufgrund der durch die kovalente Bindung hervorgerufenen irreversiblen Hemmung der Kinaseaktivität wird eine im Vergleich zu herkömmlichen, reversiblen ATP-kompetitiven Inhibitoren verbesserte Wirksamkeit angenommen. <i>In vitro</i> war Futibatinib auch in Tumorzelllinien mit FGFR-Inhibitor-Resistenzmutationen aktiv. Des Weiteren konnten mit Futibatinib auch bei Patienten, die unter ATP-kompetitiven FGFR-Inhibitoren progredient waren, positive Behandlungsergebnisse erzielt werden.</p> <p>Studiendesign</p> <p>Die Studie TAS-120-101 war eine offene, nicht randomisierte, multizentrische, internationale Phase 1/2 Studie: Phase 1 zur Dosis-Eskalation und Dosis-Expansion und ein Phase 2-Teil zur Bestätigung der ORR von Futibatinib bei iCCA-Patienten mit Tumoren, die eine <i>FGFR2</i>- Fusion oder -Rearrangement aufwiesen.</p> <p>Zulassungsrelevant für Futibatinib war nur der Phase 2-Teil, der im Folgenden beschrieben wird.</p> <p>In der Phase 2 erhielten geeignete Patienten einmal täglich 20 mg Futibatinib. Die Gabe von Futibatinib erfolgte kontinuierlich, ohne Pausen zwischen den Behandlungszyklen, dabei bestand ein Zyklus definitionsgemäß aus 21 Tagen. Die Krankheitsbewertung wurde beim Screening, an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus (ab Zyklus 2) und zum Ende der Behandlung durchgeführt. Außerdem wurde das Überleben der Patienten über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten nach Einschluss des letzten Patienten in die Studie nachbeobachtet (Survival Follow-up). Sicherheitsanalysen erfolgten beim Screening, an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus, zum Ende der Behandlung und nach einem Sicherheits-Follow-up von 30 Tagen.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobenahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erteilung einer schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach Aufklärung (informed consent) 2. Alter ≥ 18 Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>3. Histologisch oder zytologisch bestätigte, lokal fortgeschrittene Krebserkrankung:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Vorliegen eines histologisch oder zytologisch bestätigten, lokal fortgeschrittenen, metastasierten, nicht resektablen iCCA mit <i>FGFR2</i>-Fusion oder <i>FGFR2</i>-Rearrangement basierend auf den Ergebnissen einer der folgenden Methoden: <ul style="list-style-type: none"> a. Testung durch die Firma Foundation Medicine <ul style="list-style-type: none"> i. Im Rahmen des Vorab-Screenings der Studie oder ii. Vor Studienbeginn von Foundation Medicine getestet; in diesem Fall sollte, falls vorhanden, Tumorgewebe zur Verfügung gestellt werden b. In lokalem Labor Einsatz von NGS, FISH oder anderen Methoden, die <i>FGFR2</i>-Fusion oder <i>FGFR2</i>-Rearrangement in Tumorgewebe oder ctDNA nachweisen konnten ii. Mindestens eine vorhergehende Gemcitabin – oder Platin-basierte Chemotherapie. Nach vorheriger adjuvanten Gemcitabin-Platin-basierter Chemotherapie, wenn innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis ein Rezidiv vorlag iii. Radiologisch nachgewiesener und dokumentierter Krankheitsprogress nach der letzten vorhergehenden Therapie <p>4. Vorliegen einer messbaren Erkrankung nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1, 2009) für fortgeschrittene solide Tumore</p> <p>5. ECOG Performance Status 0 oder 1 an Tag 1 von Zyklus 1</p> <p>6. Fähigkeit zur oralen Einnahme von Medikamenten</p> <p>7. Adäquate Organfunktion nach folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) \leq 3,0-facher ULN; AST und ALT \leq 5,0-facher ULN bei Leberfunktionsabnormalitäten aufgrund von Lebermetastasen b. Gesamt-Bilirubin \leq 1,5-facher ULN, oder \leq 3,0 mg/dL bei Patienten mit Gilbert´s Syndrom c. International Normalized Ratio (INR) $<$ 1,3 (oder $<$ 3 bei Einnahme von Antikoagulantien) d. Absolute Neutrophilenzahl \geq 1.000/mm³ (d.h. \geq 1,0 x 10⁹/L nach Internationalen Einheiten [IU]) e. Thrombozytenzahl \geq 75.000/mm³ (IU: \geq 75 x 10⁹/L), f. Hämoglobin \geq 9,0 g/dL g. Phosphat \leq ULN <p>8. Kreatinin-Clearance (berechneter* oder gemessener Wert**): \geq 40 mL/min</p> <p>* Bei einem berechneten Kreatinin-Clearance-Wert (CreaCl) sollte die Eignung anhand der Cockcroft-Gault-Formel bestimmt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Männer CreaCl (mL/min) = Körpergewicht (kg) \times (140 – Alter)/[72 \times Kreatinin (mg/dL)] b. Frauen CreaCl (mL/min) = männliche CreaCl \times 0,85 <p>**Ein gemessener (d.h. nicht berechneter) CreaCl-Wert sollte dieses Kriterium erfüllen</p> <p>9. Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Gabe von TAS-120 bei Frauen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im gebärfähigen Alter. Dies galt nicht für Frauen, bei denen eine Hysterektomie durchgeführt wurde und nicht für postmenopausale Frauen, d.h. nach Ausbleiben der Menstruation für mindestens 12 Monate ohne Vorliegen einer anderen medizinischen Ursache. Zustimmung von Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter zur Verwendung einer effektiven Verhütungsmaßnahme während der Studie vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments und für 6 Monate nach Gabe der letzten Dosis</p> <p>10. Bereitschaft und Fähigkeit, die geplanten Visiten und Studienverfahren einzuhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten waren für diese Studie nicht geeignet, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klinisch bedeutsame, nicht-tumorbedingte Veränderung der Kalzium-Phosphat Homöostate in der Anamnese oder akut 2. Klinisch bedeutsame ektopische Mineralisierung / Kalkbildung in der Anamnese oder akut 3. Klinisch signifikante Netzhauterkrankung in der Anamnese oder akut, bestätigt durch eine Untersuchung der Netzhaut. 4. Schwere unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien in der Anamnese oder aktuelle Hinweise dafür 5. Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia-Formel (QTcF) > 470 ms im EKG bei der Screeningvisite 6. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb des angegebenen Zeitrahmens vor der ersten TAS-120 Dosis: <ol style="list-style-type: none"> a. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen (der chirurgische Eingriff sollte vor Gabe von TAS-120 vollständig verheilt sein) b. Erweiterte Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen oder lokal begrenzte Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen c. Lokoregionäre Therapie z. B. transarterielle Chemoembolisation (TACE), selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder Ablation innerhalb von 4 Wochen d. Jegliche nicht-studienrelevante Therapie innerhalb von 3 Wochen vor Gabe von TAS-120 oder wenn Nebenwirkungen einer solchen Therapie noch nicht überstanden waren (Mitomycin innerhalb der letzten 5 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie innerhalb von 3 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer war) e. Anderes Prüfpräparat, das innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels oder 4 Wochen verabreicht wurde (je nachdem, was kürzer war) Gleichzeitige Teilnahme an einer Beobachtungsstudie nach Prüfung durch den medizinischen Monitor möglich f. Vorhergehende gegen FGFR-gerichtete Therapie 7. Schwere Krankheit oder kritischer medizinischer Zustand wie folgt, aber nicht beschränkt darauf: <ol style="list-style-type: none"> a. Bekannte Hirnmetastasen (ausgenommen primäre Hirntumore), es sein denn, der Patient war seit ≥ 1 Monat stabil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Bekannte akute, systemische Infektion c. Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, symptomatische Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse III oder IV innerhalb der letzten 2 Monate; falls > 2 Monate zurückliegend, musste die Herzfunktion im Normbereich liegen und der Patient frei von kardialen Symptomen sein d. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch bedeutsame chronische Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö e. Angeborenes, langes QT-Syndrom oder bekannte Torsade-de-Pointes-Tachykardie in der Anamnese oder ungeklärter Fall von plötzlichem Herztod in der Familienanamnese f. Andere schwerwiegende akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankungen oder Laboranomalien, die nach dem Urteil des Prüfers die Teilnahme an dieser Studie ausschlossen <p>8. Andere primäre bösartige Erkrankung in der Vorgeschichte, die derzeit klinisch bedeutsam war und das Potenzial für Metastasen hatte oder derzeit eine aktive Intervention erforderte (außer Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)- oder Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LH-RH)-Agonisten bei Prostatakrebs oder adjuvante Hormontherapie bei Brustkrebs)</p> <p>9. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>Studienort/Rekrutierung: Die Studie wurde weltweit an 48 Standorten in Australien, Kanada, Deutschland, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Hongkong, Italien, Japan, Korea, den Niederlanden, Taiwan und in den USA durchgeführt.</p> <p>Studienplan: Die Behandlung wurde ambulant in Zyklen durchgeführt. Die Patienten nahmen einmal täglich 20 mg Futibatinib, oral ein. Die Gabe von Futibatinib erfolgte kontinuierlich, ohne Pausen zwischen den Behandlungszyklen, dabei bestand ein Zyklus definitionsgemäß aus 21 Tagen.</p> <p>Studiendauer: Beginn der Studie: 21.07.2014 (erster Patient in Phase 1 behandelt) Datenschnitte der Phase 2 Studie: 01.10.2020, 29.05.2021</p>
4	Interventionen (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Studienteilnehmer: Futibatinib wurde in Form von Tabletten mit 4 mg Wirkstoff bereitgestellt. Die Dosis betrug 20 mg, einmal täglich, oral, selbst verabreicht.</p> <p>Die Einnahme von Futibatinib erfolgte kontinuierlich an jedem Tag eines 21-tägigen Zyklus bis mindestens eins der Kriterien für einen Abbruch der Studie erreicht war (siehe Item 7).</p> <p>Die Patienten mussten für mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach Verabreichung von Futibatinib nüchtern bleiben. Während dieser Zeitspanne durfte Wasser getrunken werden. Diätische Maßnahmen zur Begrenzung der Phosphataufnahme dienten dazu, das Risiko für eine Hyperphosphatämie zu reduzieren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>An Tagen, an denen keine PK-Proben genommen wurden, konnte Futibatinib morgens oder abends (möglichst zur gleichen Zeit) eingenommen werden.</p> <p>Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, d.h. nicht innerhalb von 12 h nach der geplanten Einnahmezeit nachgeholt wurde, sollte die Dosis erst am nächsten Tag eingenommen werden.</p> <p>Dosisreduktion und Modifikation der Prozedur</p> <p>Dosisreduktionen waren wie folgt möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximal zwei Dosisreduktionen waren erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Level 1 Reduktion: 16 mg ○ Level 2 Reduktion: 12 mg <p>Traten nach der maximalen Dosisreduktion erneut Toxizitäten auf, die eine weitere Dosisreduktion erforderlich machten, oder war eine der genannten Dosisreduktionen nicht zulässig, wurde die Behandlung abgebrochen.</p> <p>Führte die Dosisanpassung nicht zum Erreichen der Kriterien für eine Wiederaufnahme der Behandlung, sollte der Prüfarzt die Behandlung abbrechen.</p> <p>Weitere Dosisanpassungen und -modifikationen sowie Unterbrechungen der Behandlung gemäß Protokoll erfolgten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten von nicht-hämatologischen Toxizitäten • Zum Management von Hyperphosphatämie und • Bei Auftreten von hämatologischen Toxizitäten. <p>Begleitmedikationen</p> <p>Erforderliche Begleitmedikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geeignete Methoden zur Kontrazeption. <p>Zulässige Begleitmedikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate • Denosumab • Gleichzeitige Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom mit GnRH- oder LH-RH-Agonisten • Nicht-Enzym-induzierende Antikonvulsiva wie: Gabapentin (Neurontin), Lamotrigin (Lamictal) und Levetiracetam (Keppra) • Steroide für Patienten mit primärem Hirntumor oder Hirnmetastasen; Steroid-Einnahme bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen sollte zuvor vom Prüfarzt und medizinischen Monitor des Sponsors besprochen werden • Lokale oder regionale palliative Kryotherapie oder Bestrahlung, z. B. bei Knochenschmerzen oder palliative Chirurgie (mit nicht antineoplastischer Intention) • Nach Einschätzung des Prüfarztes und wenn es das Beste für den Patienten war, konnte eine Bestrahlung zur Behandlung von Hirnmetastasen, eine Therapie zur Behandlung von Knochenmetastasen oder eine lokoregionäre Therapie (z. B. lokale Ablation, TACE, SIRT) oder eine arterielle Infusionschemotherapie eingeleitet werden. Diese Therapie konnte frühestens 2 Tage nach Absetzen von Futibatinib starten. Folglich wurde der Patient für die Analyse des primären Endpunkts zensiert. Die Behandlung mit Futibatinib konnte 2 Wochen nach Abschluss einer solchen Behandlung oder wenn sich der Patient von den Nebenwirkungen einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>solchen Behandlung erholt hatte, wieder aufgenommen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Begleittherapie, wenn medizinisch indiziert (z. B. Bluttransfusionen, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Erythropoetin-stimulierende Mittel) gemäß den institutionellen Standards. Bei Fehlen von Standardverfahren für die Verwendung von Wachstumsfaktoren gemäß den Richtlinien der ASCO für die Verwendung von hämatopoetischen koloniestimulierenden Faktoren, abrufbar unter www.asco.org • Prophylaktische Behandlung von Diarrhoe wenn indiziert nach institutionellen Leitlinien. Bei Fehlen von institutionellen Standards nach den Leitlinien von Benson <i>et al.</i> 2004 (67) • Antiemetika wenn klinisch indiziert nach institutionellen Standards oder gemäß den ASCO Leitlinien für Antiemetika in der Onkologie (68) • Management von Hyperphosphatämie: Eine phosphatsenkende Therapie musste innerhalb von 24 h nach Feststellung eines erhöhten Phosphatspiegels im Blut ($\geq 5,5$ mg/dL [$\geq 1,78$ mmol/L]) gestartet werden. Der Serum-Phosphatspiegel war 4 Tage (± 24 Stunden) nach Tag 1 von Zyklus 1 zu testen, um eine frühzeitige Behandlung der Hyperphosphatämie einzuleiten • Die Behandlung der Hyperphosphatämie sollte gemäß der klinischen Praxis mit Sevelamer, Acetazolamid oder Fosrenol oder anderen Phosphatbindern oder einer Kombination dieser Mittel erfolgen. Die Sevelamer Einnahme (Tabletten oder Pulver) sollte vorzugsweise während der Mahlzeit zur Verbesserung der Verträglichkeit und Compliance erfolgen. Lanthancarbonat (Fosrenol) sollte unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Eine aktive Behandlung von Verstopfung durch Trinken von Wasser und Befolgung von Ernährungsrichtlinien konnte das Risiko einer Hyperphosphatämie verringern. <p>Nichtzulässige Begleitmedikationen und Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche anderen Studienpräparate • Andere Krebstherapie inklusive Chemotherapie, Immuntherapie, Biomodulation (biological response modifiers) oder antineoplastische endokrine Therapie.
5	Spezifisches Studienziel und Hypothesen	Bestätigung der Wirksamkeit basierend auf der objektiven Ansprechrate (ORR) der Futibatinib-Behandlung bei Patienten mit FGFR2-mutiertem (Fusion/Rearrangement), lokal fortgeschrittenem, irresektablen und/oder metastasiertem iCCA.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <p>Objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1 Leitlinien (28): ORR war definiert als Anteil Patienten mit einem besten Ansprechen der Kategorien komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) basierend auf einer unabhängigen, zentralen radiologischen Prüfung.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (DOR): Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zum ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung (progressive disease, PD) oder Tod beliebiger Ursache</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitskontrollrate (DCR): Anteil Patienten mit objektivem Nachweis einer CR, PR oder stabilen Erkrankung (stable disease, SD), vorausgesetzt eine Bestätigung der SD war nicht erforderlich • Progressionsfreies Überleben (PFS): Zeit von der Gabe der ersten Dosis bis zur ersten dokumentierten Progression oder bis zum Tod beliebiger Ursachen, je nachdem, was zuerst eintrat • Gesamtüberleben (OS): Zeit in Monaten ab erster Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod jeglicher Ursache • Patient-Reported-Outcome (PRO): <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-3L ○ EQ-5D VAS ○ EORTC QLQ-C30 <p>Die Endpunkte ORR, DOR, DCR und PFS wurden basierend auf den Angaben eines unabhängigen Prüfkomitees und der Einschätzung des Prüfarztes erhoben.</p> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Todesfällen • Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) • Begleitmedikationen • Körperliche Untersuchung • Ophthalmologische Untersuchung • Neurologische Untersuchung • Messung der Vitalparameter • Klinische Laborergebnisse (Serum/Plasma- und Urinalysen) • Tumormarker CA19-9 • ctDNA-Proben • 12-Kanal-EKG • ECOG PS. <p>Exploratorische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik (PK), Zusammenhang zwischen PK und Wirksamkeit bzw. Toxizität von Futibatinib. <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung von vorhergehender Medikation, Begleitmedikation und UE erfolgte fortlaufend ab dem (Prä-) Screening bis zum Ende des Sicherheits-Follow-up. <p><u>Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche, ophthalmologische und neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, ECOG PS, EKG, Hämatologie und Blutgerinnung, Serum/Plasma- und Urinalysen, Schwangerschaftstest, CA19-9 Analyse, ctDNA-Proben, PRO Beurteilungen, Tumorbeurteilung/Scans. <p><u>Zyklus 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1: Körperliche und neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, ECOG PS, EKG, Hämatologie und Blutgerinnung, Serum- und Urinalysen Schwangerschaftstest

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<ul style="list-style-type: none"> • Tag 4 (± 1), Tag 8 (± 3), Tag 15 (± 3): Serum/Plasma-Analysen • Tag 8 (± 3), Tag 15 (± 3): Hämatologie und Blutgerinnung. <p><u>Zyklen ≥ 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (± 3): Körperliche, ophthalmologische und neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, ECOG PS, EKG, Hämatologie und Blutgerinnung, Serum- und Urinalysen, Schwangerschaftstest, PK-Analysen, PRO Beurteilungen, Tumorbeurteilung/Scans • Zusätzlich ab Zyklus 2 (Tag 1) und EoT: Analyse von CA19-9. <p><u>Sicherheits-Follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EoT (+ 0 – 7 Tage) und 30 (± 3) Tage nach der letzten Dosis: Körperliche, ophthalmologische und neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, ECOG PS, EKG, Hämatologie und Blutgerinnung, Serum- und Urinalysen, Schwangerschaftstest • EoT: PRO Beurteilungen, Tumorbeurteilung/Scans, ctDNA-Proben. <p><u>Gesamtüberleben-Follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorbeurteilung/Scans, Überlebensstatus. 								
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Insgesamt sollten etwa 100 iCCA-Patienten mit <i>FGFR2</i>-Fusion oder -Rearrangement in der Studie behandelt werden. Die Überlegungen zur Stichprobengröße basierten auf einer Patientenkohorte, die in dem Phase 1-Teil der Studie untersucht wurde mit einer ORR von 10 % oder weniger. Unter der Annahme, dass die tatsächliche ORR 20 % betrug, hatte die Studie eine Power von etwa 81 %, um die Nullhypothese (ORR ≤ 10 %) zu verwerfen, wobei ein zweiseitiges Signifikanzniveau (α) von 5 % angenommen wurde.</p> <p>Die folgende Tabelle fasste die exakten 95 %-KI für die zu erzielenden ORR im Bereich von 17 % bis 20 % bei einem Stichprobenumfang von 100 zusammen.</p> <table border="1" data-bbox="678 1361 1195 1525"> <thead> <tr> <th>ORR</th> <th>95 %-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17 %</td> <td>[10,2 %; 25,8 %]</td> </tr> <tr> <td>18 %</td> <td>[11,0 %; 27,0 %]</td> </tr> <tr> <td>20 %</td> <td>[12,7 %; 29,2 %]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei einer ORR von 17 % schloss die untere Grenze des 95 %-KI 10 % aus, was der ORR der Nullhypothese entsprach. Das entsprach 17 Patienten mit Ansprechen bei insgesamt 100 behandelten Patienten (ORR = 17 %; 95 %-KI [10,2 %; 25,8 %]).</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde als erreicht angesehen, wenn die untere Grenze des 95 %igen KI der tatsächlichen ORR bei iCCA-Patienten > 10 % lag.</p> <p>Interimsanalyse</p> <p>Eine formale Interimsanalyse und eine Interimsanalyse zur Sicherheit wurden durchgeführt.</p> <p>Zur Prüfung der Sicherheit wurden ca. alle drei Monate im Laufe der Studie durch einen Ausschuss zur Sicherheitsprüfung (SRC,</p>	ORR	95 %-KI	17 %	[10,2 %; 25,8 %]	18 %	[11,0 %; 27,0 %]	20 %	[12,7 %; 29,2 %]
ORR	95 %-KI									
17 %	[10,2 %; 25,8 %]									
18 %	[11,0 %; 27,0 %]									
20 %	[12,7 %; 29,2 %]									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>safety review committee) Interimsanalysen der Sicherheitsdaten durchgeführt. Eine vollständige Beschreibung der Zusammensetzung des SRC und von Einzelheiten zum Vorgehen bei der Interimsanalyse erfolgte in einer separaten Satzung. Diese enthielt auch die Tabellen, Diagramme und Datenlisten der Analysen.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine formale Interimsanalyse der Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt, wenn etwa 70 % der Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachtet worden waren. Das zweiseitige 95 % und 99 %-KI wurden sowohl für die beiden Interimsanalysen als auch für die primäre Wirksamkeitsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkt angegeben. Um die Diskussion mit der Gesundheitsbehörde zu erleichtern, konnten zusätzliche <i>Ad-hoc</i>-Analysen durchgeführt werden, wenn der Sponsor dies für angemessen hielt.</p> <p>Abbruchregelungen</p> <p>Wenn die Entscheidung getroffen wurde, die Behandlung mit Futibatinib zu beenden, schied der Patient aus der Studie aus. Jeder Studienabbruch war vollständig zu dokumentieren.</p> <p>Der Grund für den Abbruch musste dokumentiert werden. Aus folgenden Gründen konnten Patienten von der Behandlung ausgeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Wunsch des Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt unabhängig vom Grund • Krankheitsprogression nach RECIST bei soliden Tumoren oder RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) bei Hirntumoren • Klinische Progression • Inakzeptable UE oder Veränderung der Erkrankung, so dass die Therapie nicht mehr vertragen wurde, nachgewiesen durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Dosisverzögerung > 21 Tage ab dem geplanten Beginn des nächsten Zyklus ○ Notwendigkeit einer Futibatinib Dosisreduktion, die die erlaubten Dosisreduktionen überschreitet; Dosisreduktionen aufgrund von behandlungsbedingten Toxizitäten • Nach Entscheidung des Arztes, einschließlich der Notwendigkeit für eine andere, im Prüfplan nicht vorgesehene Krebstherapie oder Operation oder Strahlentherapie an der/den Stellen der Erkrankung, die laut Protokoll untersucht wurden • Schwangerschaft. <p>Bei Studienabbruch musste der Prüfarzt folgendes gewährleisten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der klinische, wissenschaftliche Mitarbeiter muss unverzüglich benachrichtigt werden • Das Formular für den Studienabbruch im eCFR musste ausgefüllt werden unter Angabe des Hauptgrundes für den Abbruch. <p>Bei Vorliegen von überzeugenden Hinweisen für den klinischen Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung mit Futibatinib trotz Vorliegen von Kriterien für einen Abbruch, konnte dies im Einzelfall mit dem Sponsor besprochen werden und die Therapie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		fortgesetzt werden, wenn alle Kriterien für eine Wiederaufnahme der Behandlung erfüllt waren.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend
9	Verblindung	Offene, nicht randomisierte Studie: Studienteilnehmer und Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p>Sicherheitspopulation Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Futibatinib erhalten hatten.</p> <p>Wirksamkeitspopulation Die Wirksamkeitspopulation umfasste alle Patienten mit iCCA und bestätigter <i>FGFR2</i>-Fusion oder <i>FGFR2</i>-Rearrangement, die mindestens eine Dosis Futibatinib erhalten hatten.</p> <p>Per-Protocol-Population Die Per-Protocol-Population umfasste alle Patienten ohne relevante Protokollabweichungen. Bei Vorliegen von relevanten Abweichungen konnten Daten, die vor dem Zeitpunkt der Abweichung erhoben wurden, in die Analyse einbezogen werden.</p> <p>PRO Population Die PRO Population umfasste alle Patienten, die Futibatinib erhalten hatten und für die eine EQ-5D-3L oder EORTC QLQ-C30 Erhebung zu Beginn der Studie und mindestens eine weitere, nachfolgende Erhebung vorlag.</p> <p>Population zur Untersuchung von Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik Diese Population umfasste alle Patienten, die TAS-120 erhalten hatten und von denen auswertbare Futibatinib-Daten von Plasma und/oder Urinproben vorlag. Die Auswertungen erfolgten nicht, wenn signifikante Protokollabweichungen vorlagen, die sich auf die relevanten Daten auswirkten, oder wichtige Dosisinformationen fehlten. Änderungen an den Verfahren, die sich auf die Qualität der PK- und pharmakodynamischen Daten auswirken konnten, werden als „PK- und pharmakodynamisch relevante Protokollabweichungen“ betrachtet. Beispiele hierfür waren Fehler bei der Probenverarbeitung, die zu ungenauen bioanalytischen Ergebnissen und/oder ungenauer Dosierung am Tag der PK- und pharmakodynamischen Probenahme führten.</p> <p>Generelle Methoden Alle relevanten Daten wurden auf Patientenebene in Listen aufgeführt. Alle kategorialen Daten (binäre und ordinale) wurden in Form von Häufigkeitsangaben und Prozentzahlen der Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Angabe der Anzahl nicht fehlender Beobachtungen (n), dem Mittelwert, der Standardabweichung (SD), dem Median, dem Minimum und Maximum, zusammengefasst. Für die Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analysen) wurde die Anzahl der Ereignisse und Zensierungen angegeben. Alle Schätzungen enthielten eine Punktschätzung und das entsprechende 95 %-KI.</p> <p>Die empfohlene Futibatinib-Dosis während der regulären Behandlung in Phase 2 betrug 20 mg täglich.</p> <p>Die Zyklen von Begleitmedikationen/begleitenden Therapien und UE wurden basierend auf dem Datum des Starts/ersten Auftretens bestimmt.</p> <p>Bei allen anderen Daten, die erfasst wurden, wurden die Zyklen basierend auf dem Datum der Visiten bestimmt. Dies betraf Laboruntersuchungen, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Größe und Gewicht, ophthalmologische Untersuchung, neurologische Untersuchung, ECOG, EKG, Schwangerschaftstest, PK, ctDNA, CA19-9, PRO Daten und geplante Tumorbeurteilung.</p> <p>Bei Vorliegen von mehreren Laboraufzeichnungen für eine geplante Visite wurde die Analyse verwendet, die dem Zieldatum am nächsten lag (bezogen auf Tag 1 des betreffenden Zyklus).</p> <p>Alle Analysen wurden mit dem Statistik-Softwarepaket SAS[®], Version 9.3 oder neuer, durchgeführt.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p><u>Primäre und sekundäre Wirksamkeit</u></p> <p>Analyse des primären Endpunkts ORR und der sekundären Endpunkte DOR, DCR, PFS, PRO und OS basierend auf einer unabhängigen, zentralen radiologischen Prüfung.</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte auf der Grundlage der RECIST-Richtlinien (Version 1.1, 2009) für solide Tumoren oder RANO bei Hirntumoren.</p> <p>KI für Binomialverteilungen, ORR und DCR wurden mit der Clopper-Pearson-Methode abgeleitet.</p> <p>Die Verteilung bei Ereigniszeitanalysen (z. B. PFS, OS und DOR) wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens geschätzt. Die Raten zu bestimmten Zeitpunkten wurden aus der Kaplan-Meier-Schätzung abgeleitet und die entsprechende KI wurden auf Grundlage der Greenwood-Formel für Varianzableitung und mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion S(t) berechnet.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Das PFS wurde außerdem als Time-to-event Endpunkt analysiert, unter Angabe des Medians (nach Kaplan-Meier-Schätzung) und dem zugehörigen KI (Brockmeyer-Crowley Methode), zusammen mit den Kaplan-Meier-Schätzungen der PFS-Raten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten und den zugehörigen KI (Log-Log-Transformation nach Kalbfleisch-Prentice).</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Die OS-Analyse erfolgte wie für das PFS beschrieben.</p> <p><u>Patient-Reported-Outcome (PRO)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-3L: Zusammenfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten auf einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) zu jedem Bewertungszeitpunkt mittels deskriptiver Statistik. Patienten mit Problemen in den fünf Dimensionen des EQ-5D-3L wurden nach Grad des Problems zusammengefasst. Prozentangaben basierten auf der Anzahl an Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt beurteilt wurden • EORTC QLQ-C30: Alle Skalen und Einzelitems wurden auf einer kategorialen Skala bewertet und linear transformiert auf eine Skala von 0 bis 100. Dabei standen höhere Werte auf einer Funktionsskala für ein höheres Maß an Funktionsfähigkeit, höhere Werte für den globalen Gesundheitszustand/die Lebensqualität für ein höheres Maß an globaler Gesundheit/Lebensqualität und höhere Werte für eine Symptomskala für ein höheres Ausmaß an Symptomen. Die Baseline und Änderungen gegenüber der Baseline in der kombinierten Skala für den globalen Gesundheitszustand/die Lebensqualität und den übrigen Skalen des EORTC QLQ-C30 wurden unter Angabe des Zeitpunkts mittels deskriptiver Statistik für jede Kohorte zusammengefasst. Außerdem wurde der Prozentsatz an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (d.h. Veränderung gegenüber der Baseline um 10 Punkte) für jede Skala und jeden Erhebungszeitpunkt angegeben. Die Prozentangaben basierten auf der Anzahl an Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt beurteilt wurden. <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p> <p>UE wurden nach MedDRA klassifiziert und der Schweregrad von Toxizitäten wurde nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE (Version 4.3) eingestuft, sofern zutreffend. Begleitmedikationen wurden nach dem Medikamentenlexikon der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Begleitmedikation kodiert.</p> <p>Alle UE wurden zusammengefasst (Inzidenz) und nach Organsystemen und Einzelereignissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT]), Toxizität/Schweregrad und kausalem Zusammenhang mit Futibatinib aufgelistet. Zusätzlich wurden SUE und UE nach Schweregrad dargestellt.</p> <p>Hämatologische und chemische Laborparameter wurden, sofern zutreffend, nach NCI CTCAE (Version 4.03) eingestuft. Der höchste Schweregrad, die Zeit bis zum höchsten Wert von Grad 3 oder 4 UE und die Zeit bis zur Aufhebung (Rückkehr zum Baseline-Wert oder darunter) wurden zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetik Analysen</p> <p>Bestimmung der Futibatinib-Konzentration im Plasma.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Analyse von ORR und PFS basierend auf den Bewertungen durch den Prüfarzt oder den lokalen Radiologen.</p> <p>Subgruppenanalysen</p>

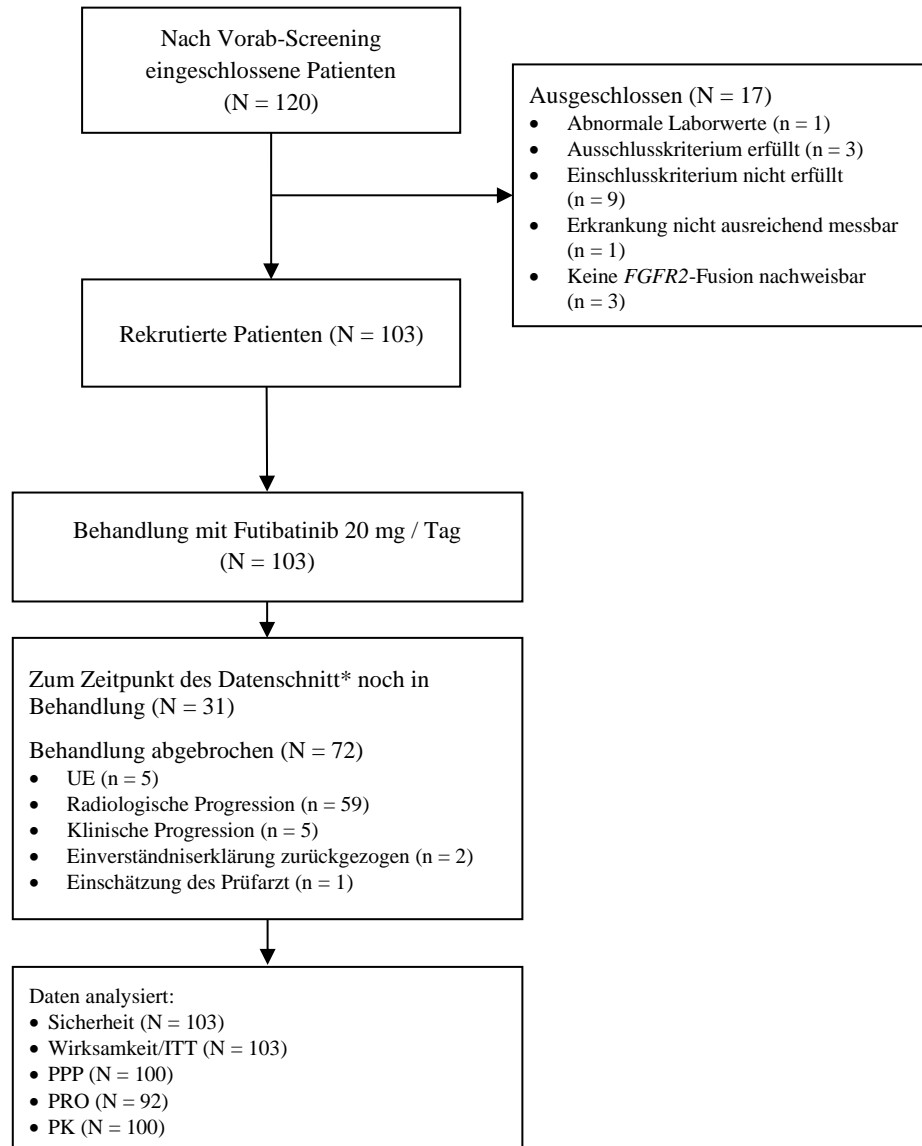
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den primären Endpunkt (ORR nach IRC) wurden Subgruppen basierend auf den folgenden Merkmalen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnie: Kaukasier/Weiße, Schwarze, Asiaten, Andere • Region: Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum (ohne Japan), Japan • ECOG Baseline-Wert: 0 oder 1 • Vorhergehende systemische Therapie: Erstlinie, Zweitlinie, ≥ Drittlinie oder Therapie für fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung • Vorhergehende chirurgische Behandlung des Primärtumors; ja, nein • Vorhergehende (neo-)adjuvante Behandlung: ja, nein • FGFR-Status zu Beginn bestimmt durch das lokale Labor und/oder ein zentrales Labor • Patienten mit Probe eines soliden Tumors und Befund. <p>Imputationen und Zensierung</p> <p>Fehlende Daten der Listen auf Patientenebene werden nicht imputiert. Die Listen enthalten ausschließlich die Daten des ursprünglichen CRF.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Bei der Analyse von Endpunkten zum Ansprechen auf die Therapie (ORR, DCR) wurden Patienten, für die nur der Baseline-Wert vorlag und danach keine weitere Bewertung erfolgte, als Patienten ohne Ansprechen eingestuft.</p> <p><u>Ereigniszeitanalysen</u></p> <p>Bei der Analyse des DOR wurden Patienten ohne dokumentierte Progression nach CR/PR zum letzten Zeitpunkt einer angemessenen Bewertung zensiert. Patienten ohne jegliches Ansprechen auf die Therapie wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Zensierungsregeln für die Endpunkte OS und PFS basierten auf dem Leitfaden der FDA für „Industry Clinical Trial Endpoints 303or the Approval of Cancer Drugs and Biologics“ (2007) und wurden im SAP der Phase 2 Studie detailliert beschrieben.</p> <p><u>Imputation fehlender PRO Daten</u></p> <p><u>EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Imputation fehlender Werte erfolgte unter der Annahme, dass die fehlenden Werte bestimmter Symptomskalen im Durchschnitt gleich den Durchschnittswerten einer beliebigen Skala waren, für die mindestens die Hälfte der Werte vorlag. Eine Skala, bei der weniger als die Hälfte der Items ausgefüllt war, wurde als fehlend eingestuft.</p> <p><u>Imputation fehlender Sicherheitsdaten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit fehlendem Startdatum wurden als behandlungsbedingte UE eingestuft • Eine Medikation ohne Angabe des Startdatums wurde als vorhergehende Medikation eingestuft • Eine Medikation ohne Angabe eines Absetzdatums wurde als Begleitmedikation eingestuft.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Die Regeln für Imputationen von teilweise fehlenden Datumsangaben von behandlungsbedingten UE oder Medikationen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:</p> <table border="1" data-bbox="678 369 1385 902"> <thead> <tr> <th data-bbox="678 369 890 459">Teilweise fehlendes Start- oder Stopdatum</th> <th data-bbox="890 369 1214 459">Abgeleitetes Startdatum</th> <th data-bbox="1214 369 1385 459">Imputiertes Stopdatum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="678 459 890 607">Monat und Tag fehlend, Jahr angegeben</td> <td data-bbox="890 459 1214 607">1. Januar des betreffenden Jahres oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr mit dem Jahr der ersten Dosis übereinstimmte.</td> <td data-bbox="1214 459 1385 607">31. Dezember des Jahres</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 607 890 754">Tag fehlend, Jahr und Monat angegeben</td> <td data-bbox="890 607 1214 754">Erster Tag des Monats oder Datum der ersten Dosis, wenn Jahr und Monat mit dem Jahr und Monat der ersten Dosis übereinstimmten.</td> <td data-bbox="1214 607 1385 754">Letzter Tag des Monats</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 754 890 902">Monat fehlend, Jahr und Tag angegeben</td> <td data-bbox="890 754 1214 902">Januar als fehlenden Monat oder Monat der ersten Dosis, wenn die erste Dosis in dem angegebenen Jahr verabreicht wurde.</td> <td data-bbox="1214 754 1385 902">Dezember als fehlenden Monat imputiert</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die in der Tabelle aufgeführten Regeln wurden auch zur Bestimmung des Zyklus verwendet, in dem ein UE aufgetreten war oder eine Begleitmedikationen genutzt wurde.</p> <p><u>Weitere Imputationen</u></p> <p>Imputation von fehlenden Daten in der Anamnese, früherer Operationen, früheren Strahlentherapien und früheren systemischen Krebstherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Angabe von Tag und Monat: 1. Januar als Imputation • Fehlende Angabe des Monats: Tag und Monat wurden als fehlend eingestuft und entsprechend der Regel in der obigen Tabelle imputiert • Fehlende Angabe des Tages: erster Tag des Monats wurde imputiert. <p>Teilweise fehlende Stopdaten für die oben genannten Datentypen wurden wie folgt imputiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Jahresangabe: keine Imputation, Datum als fehlend markiert • Monat fehlte und Jahr lag vor dem Jahr der ersten Dosis des Studienmedikaments: Imputation von Dezember • Monat fehlte und Jahr war gleich dem Jahr der ersten Dosis des Studienmedikaments: der Monat, in dem mit der Studienmedikation gestartet wurde, wurde imputiert • Tag fehlte: der letzte Tag des Monats wird angenommen. Lag das Datum nach dem Datum der ersten Gabe des Studienmedikaments, so wurde der Tag vor der ersten Gabe des Studienmedikaments angenommen. <p>Software: SAS Software Version 9.3 oder eine aktuellere Version</p>	Teilweise fehlendes Start- oder Stopdatum	Abgeleitetes Startdatum	Imputiertes Stopdatum	Monat und Tag fehlend, Jahr angegeben	1. Januar des betreffenden Jahres oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr mit dem Jahr der ersten Dosis übereinstimmte.	31. Dezember des Jahres	Tag fehlend, Jahr und Monat angegeben	Erster Tag des Monats oder Datum der ersten Dosis, wenn Jahr und Monat mit dem Jahr und Monat der ersten Dosis übereinstimmten.	Letzter Tag des Monats	Monat fehlend, Jahr und Tag angegeben	Januar als fehlenden Monat oder Monat der ersten Dosis, wenn die erste Dosis in dem angegebenen Jahr verabreicht wurde.	Dezember als fehlenden Monat imputiert
Teilweise fehlendes Start- oder Stopdatum	Abgeleitetes Startdatum	Imputiertes Stopdatum												
Monat und Tag fehlend, Jahr angegeben	1. Januar des betreffenden Jahres oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr mit dem Jahr der ersten Dosis übereinstimmte.	31. Dezember des Jahres												
Tag fehlend, Jahr und Monat angegeben	Erster Tag des Monats oder Datum der ersten Dosis, wenn Jahr und Monat mit dem Jahr und Monat der ersten Dosis übereinstimmten.	Letzter Tag des Monats												
Monat fehlend, Jahr und Tag angegeben	Januar als fehlenden Monat oder Monat der ersten Dosis, wenn die erste Dosis in dem angegebenen Jahr verabreicht wurde.	Dezember als fehlenden Monat imputiert												
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 120 Wirksamkeitspopulation: N = 103 (100 %) Sicherheitspopulation: N = 103 (100 %) Per-Protocol-Population: N = 100 (97 %)</p>												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PRO Population: N = 92 (89,3 %) PK Population: N = 100 (97 %)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Studie: 21.07.2014 (erster Patient in Phase 1 behandelt) • Datenschnitte der Phase 2 Studie: 01.10.2020; 29.05.2021 • Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sicherheit: 30 Tage (\pm 3 Tage) nach der letzten Dosis ○ OS: alle 3 Monate (\geq 2 Wochen) für bis zu 18 Monate nach dem der letzte Patient in die Phase 2 eingeschlossen wurde.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Ausgangsmerkmale)	<p>Gesamte Studienpopulation (N = 103):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u> N = 103 Durchschnitt (SD): 55,7 (12,23) Median (Min; Max): 58,0 (22; 79)</p> <p><u>Altersgruppen, n (%):</u> < 65 Jahre: 80 (77,7) \geq 65 Jahre: 23 (22,3)</p> <p><u>Geschlecht, n (%):</u> Männlich: 45 (43,7) Weiblich: 58 (56,3)</p> <p><u>Ethnie, n (%):</u> Kaukasier: 51 (49,5) Schwarze oder Afroamerikaner: 8 (7,8) Asiaten/Orientalen: 30 (29,1) Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner: 1 (1,0) Andere: 13 (12,6)</p> <p><u>Region, n (%)</u> Nordamerika: 47 (45,6) Europa: 28 (27,2) Asien-Pazifik-Raum (ohne Japan): 14 (13,6) Japan: 14 (13,6)</p> <p><u>Ethnische Gruppe, n (%):</u> Hispanisch oder Latino: 2 (1,9) Nicht Hispanisch oder Latino: 89 (86,4) Keine Angabe: 12 (11,7)</p> <p><u>ECOG Performance Status, n (%):</u> 0: 48 (46,6) 1: 55 (53,4) 2: 25 (15,9)</p> <p><u>FGFR-Status, n (%)</u> FGFR2-Fusion: 80 (77,7) FGFR2-Rearrangement: 23 (22,3)</p> <p><u>Vorhergehender chirurgischer Eingriff</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 1 Operation: 103 (100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Nur Biopsie: 82 (79,6) ○ Primäre, metastatische Tumoroperationen oder andere Krebsoperation: 41 (39,8) <p><u>Vorhergehende (neo-) adjuvante Behandlung, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 1 systemische Therapie: 103 (100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Art der systemischen Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> - Neoadjuvant: 4 (3,9) - Adjuvant: 14 (13,6)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschritten: 101 (98,1) - Erhaltung: 3 (2,9) • ≥ 1 Radiotherapie 28 (27,2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Intention der Radiotherapie <ul style="list-style-type: none"> - Therapeutisch: 10 (9,7) - Palliativ: 17 (16,5) - Nicht bekannt: 2 (1,9)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend, da einarmige Studie
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Es wurden die Daten aller Studienteilnehmer ausgewertet: Wirksamkeitspopulation: N = 103 (100 %) Sicherheitspopulation: N = 103 (100 %) Per-Protocol-Population: N = 100 (97 %) PRO Population: N = 92 (89,3 %) PK Population: N = 100 (97 %)
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Kapitel 4.3.2.3.5
18	Zusätzliche Analysen	Siehe Kapitel 4.3.2.3.5
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Im Laufe der Studiendauer traten in der Sicherheitspopulation folgende Ereignisse auf (n (%)): <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 UE: 103 (100) • Wenigstens ein SUE: 40 (38,8) • ≥ 1 UE Grad 3, 4 oder 5 nach CTCAE: 79 (76,7) • Dosisanpassung aufgrund von UE: 79 (76,7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienabbruch aufgrund von UE: 8 (7,8) ○ Dosisreduktion aufgrund von UE: 60 (58,3) ○ Dosisunterbrechung aufgrund von UE: 68 (66,0) • Todesfälle insgesamt: 5 (4,9) Weitere Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3 dargestellt.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	s. Kapitel 4.1
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nicht zutreffend
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns liegt Evidenzlevel IV vor.
A: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*Datenschnitt: 01.10.2020:

Quelle: Futibatinib Studienbericht (CSR) Tabellen 14B.1.1.1.1, 14B.1.2.1 und 14B.1.4.1

Abbildung 28 (Anhang): Flowchart gemäß TREND für die Studie TAS-120-101 (12)

Abkürzungen: FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; N: Anzahl der Patienten; PK: Pharmakokinetik; PPP: Per-Protocol-Population; PRO: Patient Reported Outcome; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGHT-202 nach TREND. (Alle Angaben wurden wörtlich aus Modul 4A für Pemigatinib vom 30.03.2021 übernommen (25)).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB054828 in Subjects with Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations Who Failed Previous Therapy</p> <p>Eine offene, einarmige, multizentrische Phase 2-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom einschließlich FGFR2-Translokationen, bei denen eine vorausgegangene Therapie fehlgeschlagen ist</p> <p>Der Studiensponsor ist Incyte Corporation</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Das Cholangiokarzinom, auch Gallengangskarzinom genannt, bezeichnet eine heterogene Gruppe Tumoren und findet sich in den intra- oder extrahepatischen Gallengängen. Das CCA macht 3 % aller gastrointestinalen Tumoren aus und stellt mit einer geschätzten Inzidenz von < 6 Fällen pro 100.000 eine seltene Erkrankung in Deutschland, einigen EU-Ländern und den USA dar.</p> <p>Eine Operation stellt zurzeit die einzige kurative Option dar, kommt aber nur für etwa 35 % der Patienten in Frage, da die Erkrankung zumeist erst im fortgeschrittenen (und inoperablen) Stadium diagnostiziert wird. Zudem treten in 49-64 % der operierten Patienten Rezidive zumeist innerhalb der folgenden 2-3 Jahre nach Resektion auf.</p> <p>Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, inoperablen CCA besteht in der Regel aus einer Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin mit einer Ansprechrate von 30% bis 50%, und das mediane OS beträgt 11-12 Monate. Aktuell existiert keine Empfehlung für eine 2L- Therapie; es werden unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten verschiedene Chemotherapie-Regime eingesetzt, die aber eine begrenzte Wirksamkeit aufweisen.</p> <p>Die genomische Charakterisierung des Cholangiokarzinoms hat genetische Veränderungen identifiziert, die die Tumorentstehung fördern könnten, einschließlich Veränderungen in Genen, die für FGFRs kodieren.</p> <p>Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Translokationen sind die häufigste FGFR-Veränderung beim Cholangiokarzinom und mit einem indolenteren Krankheitszustand assoziiert. Diese Fusionen werden bei 13% bis 15% der CCA-Patienten und fast exklusiv im intrahepatischem Cholangiokarzinom gefunden.</p> <p>Intrahepatische Erkrankungen machen in Deutschland 35% aller malignen biliären Karzinome aus, während 41 % extrahepatischer Lokalisation sind und 23 % Gallenblasenkarzinome. Andere FGF/FGFR-Veränderungen sind nicht so häufig, können jedoch bei den Patienten mit extrahepatischen Cholangiokarzinomen gefunden werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>INCB054828 ist ein Inhibitor der Fibroblasten-Wachstumsfaktor- Rezeptor (FGFR)-Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen, der für die Behandlung des Cholangiokarzinoms indiziert ist. Eine abnorme Signalübertragung durch FGFR, die auf eine Genamplifikation oder – Mutation, chromosomale Translokation und Liganden-unabhängige Aktivierung der Rezeptoren zurückzuführen ist, wurde bei mehreren Subtypen von humanen Krebserkrankungen nachgewiesen. Die Signalübertragung durch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor trägt vermutlich zur Entwicklung von bösartigen Tumoren bei, indem sie die Proliferation, das Überleben, die Migration und die Angiogenese von Tumorzellen fördert.</p> <p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom einschließlich FGFR2-Translokationen, bei denen eine vorherige Therapie versagt hat.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobenahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Die Studie wurde in 67 Zentren in den USA, Südkorea, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, Deutschland, Belgien, Israel, Spanien, Taiwan und Japan durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen, die 18 Jahre oder älter sind. 2. Histologisch oder zytologisch bestätigtes fortgeschrittenes/metastatisches oder inoperables Cholangiokarzinom. Die Probanden werden 1 von 3 Kohorten zugeordnet: <ol style="list-style-type: none"> a. Kohorte A: FGFR2-Translokationen mit einem dokumentierten Fusionspartner im zentralen Laborbericht b. Kohorte B: sonstige FGF/FGFR-Änderungen c. Kohorte C (nur US): negativ für FGF/FGFR-Änderungen 3. Radiographisch messbare Krankheit nach RECIST v1.1. 4. Dokumentation des FGF/FGFR-Genveränderungsstatus 5. Dokumentierter Krankheitsverlauf nach mindestens 1 Linie vorheriger systemischer Therapie. 6. Archivierte Tumorprobe (formalinfixierter, paraffineingebetteter [FFPE] Tumorblock oder etwa 15 Objektträger) oder die Bereitschaft, sich einer Vorbehandlungstumorbiopsie zu unterziehen, um einen Tumorblock oder ungefärbte Objektträger zu erhalten. Archivierte Tumorbiopsien sind akzeptabel und sollten nicht älter als 2 Jahre sein (vorzugsweise < 1 Jahr und wenn möglich seit Abschluss der letzten Behandlung entnommen); Personen mit einem Sequenzierungsbericht des zentralen Genomlabors innerhalb von etwa 2 Jahren nach dem Screening sind von der Notwendigkeit einer Tumorbiopsie befreit, aber eine Tumorprobe sollte dem Sponsor zur Verfügung gestellt werden, falls verfügbar. 7. Lebenserwartung ≥ 12 Wochen. 8. Performance-Status der Eastern Cooperative

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Oncology Group (ECOG) 0 bis 2.</p> <p>9. Bereitschaft, eine Schwangerschaft oder die Zeugung von Kindern zu vermeiden, basierend auf den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Frau mit nicht-gebärfähigem Potential (d.h. chirurgisch steril mit einer Hysterektomie und/oder bilateraler Oophorektomie ODER ≥ 12 Monate Amenorrhoe). b. Frau im gebärfähigen Alter, die beim Screening und vor der ersten Dosis am ersten Tag einen negativen Schwangerschaftstest hat und sich bereit erklärt, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft (mit mindestens 99 %iger Sicherheit) vom Screening bis zur Sicherheitskontrolle zu vermeiden. Erlaubte Methoden, die mit mindestens 99 %iger Sicherheit eine Schwangerschaft verhindern können, sollten der Testperson mitgeteilt und ihr Verständnis bestätigt werden. Bei der End of Trial-Visite wird ein Schwangerschaftstest zur Nachkontrolle durchgeführt. c. Mann, der sich bereit erklärt, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um die Zeugung von Kindern (mit mindestens 99 %iger Sicherheit) bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Behandlung (1 Spermienzyklus) zu vermeiden. Erlaubte Methoden, die mit mindestens 99 %iger Sicherheit eine Schwangerschaft verhindern, sollten der Testperson mitgeteilt und ihr Verständnis bestätigt werden. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Vorheriger Erhalt eines selektiven FGFR-Inhibitors. 2. Behandlung mit einem anderen Studienmedikament für eine beliebige Indikation aus irgendeinem Grund oder Erhalt von Krebsmedikamenten innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die Versuchspersonen müssen sich von den unerwünschten Ereignissen von zuvor verabreichten Therapien erholt haben (Grad ≤ 1 oder zu Beginn der Vorbehandlung). 3. Unbehandelte Metastasen im Gehirn oder Zentralnervensystem (ZNS) oder fortgeschrittene Hirn-/ZNS-Metastasen (z. B. Hinweise auf neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen oder neue neurologische Symptome, die auf Hirn-/ZNS-Metastasen zurückzuführen sind). Probanden mit zuvor behandelten und klinisch stabilen Hirn-/ZNS-Metastasen, die für ≥ 4 Wochen ohne Kortikosteroide sind, sind zugelassen 4. Eine bekannte zusätzliche Malignität haben, die fortschreitet oder eine aktive Behandlung erfordert. Ausnahmen sind Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelkarzinome der Haut, in situ Karzinome des Gebärmutterhalses oder andere nicht-invasive oder indolente Malignome, die potenziell kurativ behandelt wurden. 5. schwanger sind oder stillen. 6. Anormale Laborparameter haben: <ul style="list-style-type: none"> a. Gesamtbilirubin $\geq 1,5 \times$ Obergrenze des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Normalwerts (ULN; $\geq 2,5 \times$ ULN bei Gilbert-Syndrom oder Lebererkrankung).</p> <p>b. AST und ALT $> 2,5 \times$ ULN (AST und ALT $> 5 \times$ ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen).</p> <p>c. Kreatinin-Clearance ≤ 30 mL/min basierend auf Cockcroft- Gault.</p> <p>d. Serumphosphat $>$ institutionelle ULN.</p> <p>e. Serumkalzium außerhalb des institutionellen Normalbereichs oder Serumalbumin-korrektes Kalzium außerhalb des institutionellen Normalbereichs, wenn das Serumalbumin außerhalb des institutionellen Normalbereichs liegt.</p> <p>f. Kaliumspiegel $<$ institutionelle Untergrenze des Normalbereichs; eine Supplementierung kann zur Korrektur des Kaliumspiegels während des Screenings verwendet werden.</p> <p>7. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus (HIV) oder positives Resultat im Immunoassay, die nach lokalen Standards bestätigt wurde (HINWEIS: Der HIV-Screeningtest ist für US-Personen optional, aber Personen mit bekannter Vorgeschichte einer HIV-Infektion werden ausgeschlossen).</p> <p>8. Nachweis einer aktiven Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis C-Virus (HCV).</p> <p>9. Hat eine Vorgeschichte oder das Vorhandensein eines anormalen EKGs, das nach Meinung des Prüfarztes klinisch aussagekräftig ist. Probanden mit einem Screening-QTcF-Intervall > 450 Millisekunden werden ausgeschlossen.</p> <p>10. Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen oder unkontrollierten Herzerkrankung einschließlich instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der New York Heart Association oder therapiebedürftiger Arrhythmie. Probanden mit einem Herzschrittmacher und gut kontrolliertem Rhythmus für mindestens 1 Monat vor der ersten Dosis sind erlaubt.</p> <p>11. Sie haben sich innerhalb von 28 Tagen vor dem Zyklus 1 Tag 1 einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen, der nicht im Zusammenhang mit der Diagnose steht.</p> <p>12. Unzureichende Erholung von der Toxizität und/oder Komplikationen einer größeren Operation vor Beginn der Therapie.</p> <p>13. Schwangere oder stillende Frauen oder Versuchspersonen, die innerhalb der geplanten Studiendauer schwanger werden oder Kinder erwarten, oder Vater von Kindern, beginnend mit dem Screening-Besuch bis zum Abschluss des Sicherheits-Follow-up- Besuchs (90 Tage ab dem Datum der letzten Dosis für männliche Versuchspersonen).</p> <p>14. Begleitende Krebstherapie (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation, Immuntherapie, biologische Therapie, Hormontherapie, Untersuchungstherapie oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumorembolisation).</p> <ol style="list-style-type: none"> 15. Vorherige Bestrahlungstherapie, die innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht wurde. Die Versuchspersonen müssen sich von jeglicher strahlenbedingten Toxizität erholt haben, keine Kortikosteroide benötigen und keine Strahlungspneumonitis hatten. Bei palliativer Bestrahlung von Nicht-ZNS-Erkrankungen ist eine 2-wöchige Auswaschung erlaubt. 16. Anamnese und/oder aktueller Nachweis einer ektopischen Mineralisierung/Kalzifizierung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Weichgewebe, Nieren, Darm, Myokardie oder Lunge, mit Ausnahme verkalkter Lymphknoten und asymptomatischer Arterien- oder Knorpel-/Sehnenverkalkung. 17. Aktuelle Hinweise auf eine klinisch signifikante Hornhaut- oder Netzhauterkrankung, die durch eine augenärztliche Untersuchung bestätigt wurden. 18. Gegenwärtige Anwendung verbotener Medikamente: CYP3A4- Hemmern oder Induktoren, selektive FGFR-Inhibitoren (andere als das Studienmedikament), andere Studienmedikamente, jede Anti- Krebs Medikation ausgenommen von INCB054828 19. Verwendung von potenten CYP3A4-Hemmern oder Induktoren innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Topisches Ketoconazol ist erlaubt. 20. Bekannte Überempfindlichkeit oder schwere Reaktion auf INCB054828 oder Hilfsstoffe des Studienmedikaments INCB054828. 21. Unfähigkeit oder Unwahrscheinlichkeit, den Dosisplan und die Studienauswertungen nach Meinung des Prüfers einzuhalten. 22. Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen. 23. Unfähigkeit oder Unwilligkeit, INCB054828 zu schlucken, oder signifikante GI-Störung(en), die die Absorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung beeinträchtigen könnten. 24. Jede Kondition, die nach dem Urteil des Prüfarztes die volle Teilnahme an der Studie, einschließlich der Verabreichung von Studienmedikation und der Teilnahme an den vorgeschriebenen Studienbesuchen, behindern würde, ein signifikantes Risiko für die Versuchsperson darstellt oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt. 25. Versuchspersonen mit einer Vorgeschichte von Hypovitaminose D, die supraphysiologische Dosen benötigen, um den Mangel auszugleichen. Probanden, die Vitamin-D-Nahrungsergänzungen erhalten, sind zugelassen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiendauer: Beginn/Ende 16. Januar 2017 – 11. Juni 2021 (geplant) Geplantes primäres Studienende (endgültiges Datenerhebungsdatum für den primären Endpunkt): 11. Juni 2021 Erster Datenschnitt: 22. März 2019 Zweiter Datenschnitt: 30. August 2019 Dritter Datenschnitt: 15. Oktober 2019 Vierter Datenschnitt: 07.04.2020</p>
4	Interventionen (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Patienten wurden mit Pemigatinib wie folgt behandelt: Pemigatinib 13,5 mg, 1x täglich, oral, selbst verabreicht im 21-tägigen Zyklus (2 Wochen mit Behandlung und 1 Woche Therapiepause)</p> <p>Aufteilung der Patienten in Kohorten nach Tumor <i>FGF/FGFR2</i>-Status</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: <i>FGFR2</i>-Translokation (n=107) • Kohorte B: Andere <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n=20) • Kohorte C: negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n=18)
5	Studienziel	<p>Ziele</p> <p>Primäres Ziel: Bewertung der Wirksamkeit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom mit <i>FGFR2</i>-Translokation, bei denen mindestens eine vorherige Behandlung fehlgeschlagen ist.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom mit verschiedenen molekularen Subtypen. • Untersuchung der Sicherheit von INCB054828 bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem oder chirurgisch inoperablem Cholangiokarzinom <p>Identifizierung und Bewertung von Kovariablen, die die Pharmakokinetik (PK) von INCB054828 bei dieser Patientenpopulation beeinflussen können, durch eine PK-Analyse der Population. Zusätzlich werden auch Expositions-Ansprechen- Analysen für wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter betrachtet, wenn genügend Daten verfügbar sind.</p> <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Pharmakodynamik. • Die Erforschung potenzieller Biomarker. • Bewertung der Auswirkungen von INCB054828 auf die Lebensqualität.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate (ORR) in Probanden mit <i>FGFR2</i>-Translokationen (Kohorte A) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. Die ORR war definiert als Anteil der Probanden, die ein vollständiges Ansprechen (Verschwinden aller Zielläsionen) oder ein partielles Ansprechen ($\geq 30\%$ Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien zeigten <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dauer des Ansprechens (DoR) bei objektiven Respondern, definiert Zeit vom Datum des vollständigen oder teilweisen Ansprechens (CR oder PR) bis zum Fortschreiten der Krankheit basierend auf den Kriterien von RECIST v1.1 oder Tod (alle Kohorten), 2. Overall Survival (OS) definiert als: erste Dosis bis zum Tod jeglicher Ursache; alle Kohorten 3. Krankheitskontrollrate (DCR) definiert als der Anteil der Teilnehmer mit dem besten Gesamtansprechen, d.h. vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen oder stabile Krankheit, basierend auf RECIST v1.1. 4. Progressions-freies Überleben (PFS) basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate]. PFS war definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod oder zur Progression der Erkrankung nach RECIST v1.1 Kriterien 5. ORR in Probanden mit anderen FGF/FGFR-Veränderungen (Kohorte B) und Probanden negativ für FGF/FGFR-Veränderungen (Kohorte C) und in A und B kombiniert, basierend auf RECIST v1.1 Kriterien [Zeitraum: Alle 6 Wochen für die ersten beiden Zyklen und alle 9 Wochen danach bis zum Ende der Behandlung, bis zu 6 Monate] 6. Sicherheit und Verträglichkeit von Pemigatinib, erhoben durch die Frequenz, Dauer und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen [Zeitraum: Ab Screening bis Tag 30-35 nach der letzten Behandlung, bis zu 6 Monate], Überprüfung der Befunde von körperlichen Untersuchungen, Veränderungen der Vitalparameter und Elektrokardiogramme; und durch klinische Laborauswertungen von Blut- und Urinproben (alle Kohorten). <p>Explorative Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erstellung eines Profils von Tumor- und Blutproben für Ausgangs- und Behandlungscharakteristika, die mit dem Ansprechen, der Resistenz und der Sicherheit in Zusammenhang stehen, einschließlich Untersuchungen von Plasmamarkern sowie Tumor- und Blutzellcharakteristika. 2. Vergleich der lokalen genomischen Testergebnisse mit den zentralen genomischen Testergebnissen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Bewertung der Lebensqualität (Fragebogen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen [EORTC QLQ]-C30 und EORTC QLQ-BIL21). HINWEIS: Der BIL21 wird nur an Probanden in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea ausgegeben.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Für die finale Analyse des primären Endpunkts des ORR sind ca. 100 Probanden mit Dokumentation der FGFR2-Translokation aus dem zentralen Genomik-Labor geplant. Bei den angenommenen Raten von 33% für die Intervention würde eine Stichprobengröße von etwa 100 Probanden mit einer Wahrscheinlichkeit von > 95% ein 95%-Konfidenzintervall mit einer Untergrenze von > 15% ergeben, wobei angenommen wird, dass ein Anteil von 10% der Patienten lost-to follow up sind. Bis zu 20 Probanden werden in die Kohorte B bzw. C (nur USA) aufgenommen, was eine > 80%ige Wahrscheinlichkeit bietet, mindestens 4 Responder in jeder Kohorte zu beobachten, wenn die zugrunde liegende ORR 30% beträgt.</p> <p>Futilitätsanalyse / Abbruchregeln:</p> <p>Für die Kohorte A (FGFR2-Translokation) wurde die Futilitätsanalyse durchgeführt, wenn ca. 25 Probanden in die Kohorte aufgenommen wurden und mindestens 1 Tumor beurteilt oder die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen wurde. Die Kohorte A kann wegen Futilität abgebrochen werden, wenn 2 oder weniger Personen beobachtet werden, für die eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 10 % besteht, dass die ORR > 15 % auf der Grundlage einer Kohorte von 60 Probanden eintritt,</p> <p>Die Kohorten B (andere FGF/FGFR-Änderungen) und C (nur US; negativ für FGF/FGFR-Änderungen) können gestoppt werden, wenn 1 oder weniger Responder innerhalb der ersten 10 Probanden, die mindestens 2 Zyklen Daten haben, beobachtet werden.</p> <p>Dies ist nur eine Richtlinie und nicht verbindlich.</p>
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	<p>Aufteilung der Patienten in Kohorten nach Tumor FGF/FGFR2-Status</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: FGFR2-Translokation (n = 107) • Kohorte B: Andere FGF/FGFR-Veränderungen (n = 20) • Kohorte C: Negativ für FGF/FGFR-Veränderungen (n = 18)
9	Verblindung	Keine (einarmige, offene Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient. Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Analysepopulationen:</p> <p>Die Efficacy-Evaluable-Population umfasst alle Probanden, die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte FGF/FGFR-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, sowie alle Probanden (nur USA), die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte negative FGF/FGFR-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Die PP-Population (Per-Protocol) umfasst alle Probanden der Efficacy- Evaluable-Population, die hinreichend konform mit dem Protokoll waren.</p> <p>Die Sicherheitspopulation umfasst alle Probanden, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Statistische Analysen:</p> <p>Die Probanden werden nach Kohorten zusammengefasst, und die Kohortenbestimmung erfolgt auf der Grundlage des vom zentralen Genomik-Labor bestätigten <i>FGF/FGFR</i>-Status.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist der ORR bei Probanden mit <i>FGFR2</i>-Translokationen auf der Grundlage der Ergebnisse des zentralen Genomik-Labors, definiert als der Anteil der Probanden mit dem besten Ansprechen von CR oder PR basierend auf der Bewertung des Scans durch ein unabhängiges zentrales radiologisches Prüfkomitee (IRC) nach RECIST v1.1 erreicht haben. Die Probanden werden als objektive Responder betrachtet, wenn sie bei einem Besuch nach der Erstuntersuchung vor der ersten Progression (PD, progressive disease) insgesamt das beste Ergebnis in Bezug auf CR oder PR erzielen.</p> <p>Im Allgemeinen ist das beste Gesamtansprechen das beste Ansprechen, welches nach Baseline vor und einschließlich der ersten PD aufgezeichnet wurde, und zwar in der Reihenfolge CR, PR, SD (stable disease, stabile Erkrankung), PD und NE (Nicht berechenbar). Das beste Gesamtansprechen von CR oder PR muss bestätigt werden, nach der Bestätigungsmethode, die in der Independent Central Review Charter beschrieben ist. Im Falle von SD müssen die Messungen die SD- Kriterien mindestens einmal nach dem Datum der ersten Dosis in einem Mindestabstand von 39 Tagen erfüllen. Probanden, die dieses Kriterium nicht erfüllen, haben die beste Gesamtantwort auf PD, wenn die nächste verfügbare Bewertung PD ergibt, oder NE, wenn keine zusätzliche Bewertung verfügbar ist.</p> <p>Diese Analyse wird auf der Grundlage der Efficacy-Evaluable- Population durchgeführt. Versuchspersonen, die nicht über ausreichende Informationen zur Beurteilung des Ansprechens bei der Erstuntersuchung oder in der Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verfügen, um den Ansprechstatus angemessen beurteilen zu können, werden in die Nenner für die Berechnung der ORR einbezogen. Das 95 %ige KI für den ORR wurde nach der Clopper-Pearson-Methode geschätzt. Der 95% CI für ORR wird nach der exakten Methode für die Binomialverteilung berechnet.</p> <p>Die ORR wird auch auf der Grundlage der Per-Protocol-Population als Sensitivitätsanalyse analysiert.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</p> <p>Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse wird für die die Efficacy- Evaluable-Population durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die objektive Ansprechrate bei Probanden mit <i>FGF/FGFR</i>- Veränderungen, die keine <i>FGFR2</i>-Translokationen aufweisen, bei Probanden, die negativ auf <i>FGF/FGFR</i>- Veränderungen und bei allen Probanden mit <i>FGF/FGFR</i>- Veränderungen wird in der gleichen Weise analysiert wie in der primären Analyse. • DoR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei objektiven Respondern ist DoR definiert als die Zeit vom Datum, an dem ein Proband zum ersten Mal CR oder PR auf der Basis von RECIST v1.1 erreicht, bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsverlaufs auf der Basis von RECIST v1.1 oder bis zum Tod. Probanden, die vor dem Analyse-Stichtag ohne Fortschreiten der Krankheit leben, werden zensiert. Die Zensierung der DoR folgt dem gleichen Algorithmus wie die Zensierung der PFS. Die Dauer der Ansprechdaten wird für alle Kohorten nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Gesamtzahl der Responder, die Anzahl der Probanden, die weiter fortgeschritten oder gestorben sind, und die Anzahl der zensierten Probanden werden zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Schätzung der medianen DoR wird mit ihrem 95 %igen KI präsentiert. Der 95 %ige KI für DoR wird nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet [51]. Die DoR-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt. • DCR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Krankheitskontrollrate (DCR), definiert als der Anteil der Probanden, die CR, PR oder SD pro RECIST v1.1 erreicht haben, wird auf die gleiche Weise durchgeführt wie die Primäranalyse. • PFS <ul style="list-style-type: none"> ○ Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit vom ersten Tag der Einnahme der Studiendosis bis zum vorzeitigen Tod oder Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST v1.1, wie sie vom IRC beurteilt wird. Versuchspersonen, die vor dem Stichtag der Analyse ohne Fortschreiten der Krankheit leben,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden zensiert. Die Zensur für PFS wird der FDA-Anleitung folgen. Daten zum progressionsfreien Überleben werden nach der Kaplan- Meier-Methode für alle Kohorten analysiert. Die Kaplan- Meier-Schätzung der medianen PFS wird mit ihrem</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 95 %igen KI präsentiert. Die 95 % KI wird nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet [51]. Die PFS-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt. ● Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ○ Als Gesamtüberleben (OS) wird die Anzahl der Tage vom ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments bis zum Tod aufgrund einer jeglichen Ursache definiert. Versuchspersonen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben sind, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Versuchspersonen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht gestorben sind, werden zum letzten bekannten Datum zensiert. Das Datum des Todes wird anhand des Sterbeberichts und der eCRFs zur Survival Follow-Up bestimmt. Probanden, die zum Zeitpunkt der Analyse als lost to follow-up gemeldet sind oder noch am Leben sind, werden rechts zensiert, und zwar zu dem früheren der beiden Zeitpunkte, dem Datum, an dem der Proband zuletzt lebend bekannt war, und dem Stichtag der klinischen Daten für die Analyse. Das letzte bekannte lebende Datum ist definiert als das spätere Datum des letzten Studienbesuchs und das Datum, an dem der Proband das letzte Mal aus den Survival Follow-Up- und Probanden-Status eCRFs lebendig bekannt war. Das Gesamtüberleben wird nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Kaplan-Meier-Schätzung des medianen OS wird mit 95 % KI präsentiert. Der 95 %ige KI für OS wird nach der Methode von Brookmeyer and Crowley berechnet [51]. Die OS-Analyse wird jeweils für die Kohorten A, B und C durchgeführt. <p>Weitere Wirksamkeitsanalysen:</p> <p>Bewertung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21</p> <p>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 Messungen und Veränderungen von der Baseline bis zu jedem Besuch, bei dem sowohl EORTC QLQ-C30 als auch EORTC QLQ-BIL21 gemessen werden, werden deskriptiv für die Kohorten A, B und C zusammengefasst. HINWEIS: Das EORTC QLQ-BIL21 wird nur an Probanden verabreicht, die in den USA, Großbritannien, Italien, Deutschland und Korea eingeschrieben sind. Die Punktzahlen für jede Skala werden auf der Grundlage der Antworten aus den 30 Fragen unter Verwendung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zuordnung von Fragen zu Skalen berechnet. Die Rohwerte der einzelnen Skalen sind die Mittelwerte der Itemwerte, die zur Skala beitragen, und der standardisierte Wert ist eine lineare Transformation des Rohwertes, so dass der Bereich zwischen 0 und 100 liegt. Ein höherer standardisierter Score repräsentiert ein höheres/besseres Niveau der Funktionsfähigkeit/QoL oder ein höheres/verschlechtertes Niveau der Symptome.</p> <p>Der Rohwert ist der Mittelwert der nicht fehlenden Itemwerte, wenn die Anzahl der fehlenden Itemwerte weniger als 50 % der Items ausmacht, die zur Skala beitragen. Andernfalls wird der Rohwert als fehlend betrachtet.</p> <p>Die Spanne sei die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum einer Roh-Skala, die für den globalen Gesundheitszustand/QoL 6 und für alle anderen Skalen 3 beträgt. Der standardisierte Score für die funktionale Skala wird wie folgt berechnet:</p> $\left(1 - \frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$ <p>Für alle anderen Skalen wird die standardisierte Punktzahl wie folgt berechnet:</p> $\left(\frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$ <p>Der EORTC QLQ-BIL21-Score für jede der 5 Multi-Item-Skalen und 3 Einzel-Item-Skalen bei jedem Besuch, bei dem die Variable gemessen wird, sowie die Veränderung von der Baseline zu jedem Besuch werden für die Kohorten A, B bzw. C deskriptiv zusammengefasst. Die Punktzahlen für jede Skala werden auf der Grundlage der Antworten aus den 21 Fragen unter Verwendung der Zuordnung von Fragen zu Skalen berechnet.</p> <p>Die Rohwerte der einzelnen Skalen sind die Mittelwerte der Itemwerte, die zur Skala beitragen, und der standardisierte Wert ist eine lineare Transformation des Rohwertes, so dass der Bereich zwischen 0 und 100 liegt. Ein höherer standardisierter Score repräsentiert ein höheres/verschlechtertes Niveau der Symptome.</p> <p>Der Rohwert ist der Mittelwert der nicht fehlenden Itemwerte, wenn die Anzahl der fehlenden Itemwerte weniger als 50 % der Items ausmacht, die zur Skala beitragen. Andernfalls wird der Rohwert als fehlend betrachtet.</p> <p>Die Spanne sei die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum einer Rohskala, die für alle Skalen 3 beträgt. Der standardisierte Score wird berechnet durch:</p> $\left(\frac{RawScore - 1}{Range}\right) \times 100$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lokale und zentrale Ergebnisse genomischer Tests: Bei Probanden mit sowohl lokalen als auch zentralen genomischen Testergebnissen wird die Anzahl der Probanden mit zentral bestätigten Ergebnissen und die Anzahl der Probanden mit abweichenden Ergebnissen tabellarisch aufgelistet.</p> <p>Sicherheitsanalysen: Die Analysen für diesen Abschnitt werden für die Safety-Population bereitgestellt. Zusammenfassende Tabellen können gegebenenfalls durch Auflistungen ersetzt werden. Beispielsweise kann eine UE-Häufigkeitstabelle durch eine Auflistung ersetzt werden, wenn sie nur einige wenige eindeutige Preferred Terms enthält, die zu relativ wenigen Probanden gemeldet wurden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE): Eine TEAE ist jede UE, welche entweder zum ersten Mal gemeldet wird oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses nach der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die Analyse von UE wird auf TEAEs beschränkt sein, aber die Datenlisten werden alle UE umfassen, unabhängig von ihrem Zeitpunkt der Verabreichung des Studienmedikaments. Unerwünschte Ereignisse werden nach dem von MedDRA Preferred Term und der Systemorganklasse tabellarisch aufgeführt. Der Schweregrad der UE wird auf der Grundlage des CTCAE v4.03 des National Cancer Institute (NCI) unter Verwendung der Grade 1 bis 4 (NCI 2010) ermittelt. Eine Bewertungsskala (Schweregrad) wird für jeden UE-Term zur Verfügung gestellt. Wenn die Toxizität nicht in den Kriterien von CTCAE v4.03 enthalten ist, wird sie auf einer Skala von 1 bis 4 wie folgt eingestuft: 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer und 4 = lebensbedrohlich. Jede Toxizität wird auf der Grundlage des am schlimmsten erreichten Niveaus eingestuft, nicht auf der Grundlage des Niveaus, das sie möglicherweise erreicht hätten, wenn sie nicht behandelt worden wären. Wenn sich die Intensität eines UE im Laufe der Zeit während eines Berichtszeitraums ändert (z. B. zwischen Besuchen), wird jede Änderung der Intensität als UE gemeldet, bis das Ereignis abklingt.</p> <p>Die Untergruppe von UE, die nach Ansicht des Prüfarztes einen Zusammenhang mit dem zu untersuchenden Medikament aufweist, wird als behandlungsbezogene UE betrachtet. Wenn der Prüfer die Relation der UE zum Prüfpräparat nicht angibt, gilt die UE als behandlungsbezogen. Die Inzidenz von UE und behandlungsbezogenen UE wird tabellarisch dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden ebenfalls tabellarisch aufgeführt.</p> <p>Spezifische Kategorien klinisch auffälliger UE werden in die Betrachtung einbezogen, und die Anzahl der Probanden mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<p>mindestens einem Ereignis innerhalb jeder Gruppe wird angegeben. Solche Gruppen bestehen aus UE, für die ein spezifisches klinisches Interesse im Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht, oder aus UE, die in ihrer Art ähnlich (wenn auch nicht identisch) sind. Die Gruppen werden gemäß Tabelle 4-127 definiert. Alle klinisch bedeutsamen UE werden durch Überprüfung des bevorzugten Begriffs gemäß dem aktuellen MedDRA v21.1 definiert.</p> <p>Tabelle: Klinisch auffällige unerwünschte Ereignisse</p> <table border="1" data-bbox="692 607 1386 1536"> <tbody> <tr> <td data-bbox="692 607 954 976">Seröse Netzhautablösung</td> <td data-bbox="954 607 1386 976">Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="692 976 954 1395">Nagelerkrankungen</td> <td data-bbox="954 976 1386 1395">Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbetterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelerkrankungen, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelriss, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomade, Onychomykose, Paronychie, Pilzparonychie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="692 1395 954 1473">Hyperphosphatämie</td> <td data-bbox="954 1395 1386 1473">Hyperphosphatämie, erhöhter Blut-Phosphatspiegel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="692 1473 954 1536">Hypophosphatämie</td> <td data-bbox="954 1473 1386 1536">Hypophosphatämie erniedrigter Blut-Phosphatspiegel</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für klinisch auffällige, identifizierte UE (siehe Tabelle) werden Time- to-First-Event-Analysen durchgeführt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ist definiert als die Zeit vom Beginn des Studienmedikaments bis zum Datum des ersten Auftretens eines UE, d.h. die Zeit in Tagen wird berechnet als (Datum des ersten Auftretens des UE) – (Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments) + 1. Ein Proband wird für die Zeit bis zum Auftreten zensiert, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Proband stirbt ohne ein Ereignis. ○ Der Proband erhält eine neue Krebstherapie ohne Ereignis oder bevor das Ereignis eingetreten ist. 	Seröse Netzhautablösung	Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie	Nagelerkrankungen	Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbetterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelerkrankungen, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelriss, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomade, Onychomykose, Paronychie, Pilzparonychie	Hyperphosphatämie	Hyperphosphatämie, erhöhter Blut-Phosphatspiegel	Hypophosphatämie	Hypophosphatämie erniedrigter Blut-Phosphatspiegel
Seröse Netzhautablösung	Seröse Netzhautablösung, Ablösung des retinalen Makulapigmentepithels, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautödem, Chorioretinopathie, retinale Pigmentepitheliopathie, chorioretinale Störung, Retinopathie									
Nagelerkrankungen	Nageltoxizität, Nagelbettweichheit, Nagelbetterkrankung, Nagelbettblutung, Nagelerkrankungen, Nagelverfärbung, Nagelbeschwerden, Nageldystrophie, Nagelhypertrophie, Nagelriss, Nagelinfektion, Onychalgie, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomade, Onychomykose, Paronychie, Pilzparonychie									
Hyperphosphatämie	Hyperphosphatämie, erhöhter Blut-Phosphatspiegel									
Hypophosphatämie	Hypophosphatämie erniedrigter Blut-Phosphatspiegel									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Der Proband bricht die Studienbehandlung ereignislos ab (bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung). ○ Der Proband befindet sich am Ende der Studie noch immer in Behandlung, ohne dass ein Ereignis eingetreten ist. ● Wenn kein Ereignis eingetreten ist, wird als Zensierungsdatum das früheste der folgenden Daten verwendet: Datum der letzten Dosis + 30 Tage, Cutoff der Analyse, Beginn einer neuen Krebstherapie und Tod. ● Die Analysen werden Folgendes umfassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeitpunkt des Beginns der ersten neuen TEAE (beliebiger Grad) ○ Zeit bis zum Beginn des ersten neuen TEAE der Stufe 3 oder höher <p>Probanden, die INCB054828 einnehmen, können Hyperphosphatämie entwickeln, was eine bekannte Wirkung von selektiven FGFR-Hemmern ist. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden mit mindestens einem Hyperphosphatämie-Ereignis werden tabellarisch aufgelistet.</p> <p>Klinische Labortests</p> <p>Labortestwerte außerhalb des Normalbereichs werden auf der Grundlage der Normalbereiche für das klinische Referenzlabor auf ihren Schweregrad hin untersucht. Die Inzidenz abnormaler Laborwerte und Verschiebungstabellen relativ zum Baseline-Wert werden tabellarisch dargestellt.</p> <p>Die Labordaten werden mit Hilfe von CTCAE v4.03 in die Grade 1 bis 4 eingestuft. Für die Labordaten werden die folgenden Zusammenfassungen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und Prozentsatz der Testpersonen mit dem schlechtesten CTCAE-Grad nach der Baseline (unabhängig vom Baseline-Wert). Jeder Proband wird nur für den schlechtesten Grad gezählt, der nach der Baseline beobachtet wurde. - Verschiebungs-Tabellen von der Basislinie zum schlechtesten Post-Baseline-Wert unter Verwendung des CTCAE-Grades. - Bei Laborparametern, für die keine CTCAE-Grade definiert sind, Verschiebungs-Tabellen zum schlechtesten Post-Baseline-Wert unter Verwendung der Klassifizierungen niedrig/normal/hoch auf der Grundlage von Laborreferenzbereichen. <p>Vitalfunktionen</p> <p>Für die Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atemfrequenz und Körpertemperatur) werden zu jedem Beurteilungszeitpunkt deskriptive Statistiken und die mittlere Veränderung gegenüber der Baseline ermittelt. Die Ergebnisse der Vitalzeichen werden auf klinisch auffällige Anomalien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>überprüft und Probanden mit klinisch auffälligen Vitalzeichenanomalien werden aufgelistet. Ein Wert gilt als „Alarm“- Wert, wenn er außerhalb des festgelegten Bereichs liegt und eine Veränderung von > 25% gegenüber der Baseline aufweist.</p> <p>Elektrokardiogramm</p> <p>Deskriptive Statistiken und die mittlere Veränderung gegenüber der Baseline werden für jeden EKG-Parameter zu jedem Bewertungszeitpunkt bestimmt. Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline werden unter Verwendung des Durchschnitts aller nicht fehlenden Werte vor der ersten Dosis von INCB054828 als Baseline-Wert berechnet. Die Elektrokardiogramm- Ergebnisse werden auf klinisch auffällige Anomalien nach vordefinierten Kriterien überprüft. Alarm-EKG-Werte sind sowohl als absoluter Wert außerhalb des definierten Bereichs als auch als prozentuale Änderung größer als 25% (QRS 30%) definiert. Probanden, die klinisch auffällige EKG-Anomalien aufweisen, werden identifiziert und aufgelistet.</p> <p>Pharmakokinetische Analyse</p> <p>Die Daten werden mit Hilfe von Standardmethoden der Populations-PK unter Verwendung geeigneter Software (z. B. NONMEM) analysiert. Es wird versucht, die Auswirkung demographischer Merkmale und Ausgangsmerkmale (z. B. Alter, Gewicht, Geschlecht, Ethnie, Nierenfunktion, FGF/FGFR-Veränderungsstatus) auf das PK-Profil der Population zu bewerten. Zusätzlich werden auch Expositions-Responseanalysen für wichtige Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter in Betracht gezogen, wenn genügend Daten verfügbar sind.</p> <p>Interims-Analyse:</p> <p>Futilitätsanalyse</p> <p>Für die Kohorte A (<i>FGFR2</i>-Translokation) wird eine Futilitäts-Analyse durchgeführt, wenn ca. 25 Probanden in die Kohorte aufgenommen wurden und mindestens 1 Tumor beurteilt wurde oder die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen wurde. Die Kohorte A kann wegen Futilität abgebrochen werden, wenn 2 oder weniger Responder beobachtet werden, für die bei der abschließenden Analyse auf der Grundlage einer Kohorte mit 60 Probanden, wie ursprünglich vor Amendment 5 geplant, eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 10% besteht, dass sie einen ORR > 15% beanspruchen. Diese Regel dient lediglich als Richtlinie und ist nicht bindend.</p> <p>Die Kohorten B (andere FGF/FGFR-Änderungen) und C (nur Vereinigte Staaten; negativ für FGF/FGFR-Änderungen) können gestoppt werden, wenn 1 oder weniger Responder innerhalb der ersten 10 in die Kohorte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgenommenen Probanden beobachtet werden, die mindestens 2 Datenzyklen haben. Diese Regel dient nur als Richtlinie und ist nicht bindend.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</p> <p>Subgruppen werden auf der Grundlage der folgenden Subjektmerkmale und Basisvariablen für diejenigen Subjekte gebildet, deren Daten verfügbar sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterskategorie (< 65 Jahre vs. 65 < 75 Jahre vs. ≥75 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. Männlich) • Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) • Baseline-Wert der ECOG-Performance (0 vs. ½) • Metastatische Erkrankung vorhanden (ja vs. Nein) • Linien der vorherigen Therapie (1 Linie vs. 2 Linien vs. ≥ 3 Linien) • Hat eine frühere Platinbehandlung erhalten (ja vs. Nein) • Grad der Nierenschädigung (normal vs. Leicht vs. Mäßig vs. Schwer) • Grad der Leberfunktionsbeeinträchtigung (normal vs. Leicht vs. Mäßig vs. Schwer) <p>Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse nach FGFR2-Rearrangement- Partner durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FGFR2-Rearrangement-Partner BICC1 vs. Andere FGFR2-Rearrangement-Partner <p>Der primäre Endpunkt wird für Subgruppen zusammengefasst, und für jede Subgruppe wird ein Forest Plot des ORR und seiner 95 %-igen KI erstellt.</p> <p>Subgruppenanalysen für sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Das progressionsfreie Überleben für die Kohorte A wird für jede Untergruppe analysiert, wie für den primären Endpunkt dargestellt, mit Ausnahme der Nieren- und Leberschädigung. Wenn in jeder Subgruppe genügend Probanden vorhanden sind, werden Forest-Plots mit medianer PFS und deren 95 %-igem KI für jede Subgruppe zur Verfügung gestellt. • DoR: Eine Subgruppenanalyse der DoR für die Kohorte A wird für den Grad der Nierenschädigung und für den Grad der Leberschädigung durchgeführt, wenn in jeder Subgruppe genügend Responder vorhanden sind. <p>Addendum zum CSR:</p> <p>Im Addendum zum CSR wurden DoR Daten zum zweiten Datenschnitt zum 30. August 2019 präsentiert. Der Zweck der zweiten Analyse lag darin aktualisierte Daten zur DoR der 38 Probanden mit FGFR-2 Rearrangement (Kohorte A) zur Verfügung zu stellen, die zum Zeitpunkt des ersten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datenschnitts (22. März 2019) ein IRC-untersuchtes, bestätigtes objektives Tumoransprechen aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach der gleichen Methodik wie im SAP beschrieben.</p> <p>CSR Addendum 2</p> <p>Im zweiten Addendum des CSR wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib in der Population mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem oder inoperablem Cholangiokarzinom bei Probanden, die zum Zeitpunkt des initialen Datenschnitts (22. März 2019) in der Studie verblieben waren, zur Verfügung gestellt. Alle Probanden der Kohorte B und C sowie der 2 Probanden ohne Zuordnung („undeterminiert“) hatten die Studie zum initialen Datenschnitt abgebrochen. Daher wurden im Addendum 2 des CSR Wirksamkeits- Daten zur Kohorte A und Sicherheitsdaten zur Kohorte A sowie der gesamten Safety Population präsentiert. Weiterhin wurden für alle Kohorten Daten zum 4. Datenschnitt zum 07.04.2020 im Anhang dargestellt.</p> <p>Zu diesem Datenschnitt ergeben sich aufgrund des Einschlusses eines weiteren Probanden in die Population folgende Änderungen der Analyse-Populationen:</p> <p>Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom April 2020 waren 147 Probanden in die Studie eingeschlossen. Diese 147 Patienten bildeten die Safety-Population. Die Probanden wurden entsprechend ihres <i>FGF/FGFR</i>-Status zur Kohorte A, B oder C zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte A: <i>FGFR2</i>-Translokation (n = 108) - Kohorte B: Andere <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 20) - Kohorte C: Negativ für <i>FGF/FGFR</i>-Veränderungen (n = 17) <p>Für einen Probanden aus der Kohorte C war der <i>FGF/FGFR</i>-Status nicht bekannt und er wurde aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen. Ein Proband der Kohorte C mit unbekanntem <i>FGF/FGFR</i>-Status wurde zum initialen Datenschnitt fälschlicherweise der Kohorte C zugeordnet. Dies wurde mit dem aktuellen Datenschnitt korrigiert und der Proband aus der Efficacy-Evaluable-Population ausgeschlossen, Damit bildeten 145 Patienten die Efficacy-Evaluable- Population ab.</p> <p>Die Per-Protocol Population (PP-Population) umfasste 142 Patienten. Drei Teilnehmer der Efficacy-Evaluable-Population wurden aufgrund von Haupt-Protokollabweichungen aus der PP-Population ausgeschlossen. Ein Proband hatte zuvor 11 Tage lang eine <i>FGFR</i>-Inhibitortherapie erhalten, die innerhalb von 30 Tage vor der ersten Pemigatinib-Dosis lag, und zwei Probanden wurden während der Studie einer Resektion unterzogen. Von diesen beiden Patienten hatte einer eine rechtsseitige Hepatektomie, die vor der Aufnahme in die Studie nicht resizierbar war, es aber während der Studie wurde,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und der andere wurde operiert, um maligne Lungenläsionen zu entfernen.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 29) im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studiendauer: Beginn/Ende 16. Januar 2017 – 11. Juni 2021 (geplant) Die Studie ist noch laufend und es werden die Informationen zum aktuellen Datenschnitt präsentiert: Initialer Datenschnitt vom 22. März 2019; Aktualisierte DoR Daten zum 2. Datenschnitt vom 30. August und Daten zum OS vom 3. Datenschnitt zum 15. Oktober 2019 sowie Update von ausgewählten Endpunkten zur Wirksamkeit und Sicherheit zum 4. Datenschnitt vom 07.04.2020. Geplante finale Auswertung primärer Endpunkt: 11. Juni 2021
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Ausgangsmerkmale)	siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (25)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Keine Angaben verfügbar, da es sich um eine einarmige Studie handelt
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy-Evaluable-Population: alle Probanden, die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte <i>FGF/FGFR</i>-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, sowie alle Probanden (nur USA), die eine vom zentralen Genomik-Labor bestätigte negative <i>FGF/FGFR</i>-Veränderung aufweisen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (n = 145) Safety-Population: Alle Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben (n = 146) PP-Population: alle Probanden der Efficacy-Evaluable-Population, die hinreichend konform mit dem Protokoll waren (n = 142)
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3 (25)
18	Zusätzliche Analysen	Zusätzliche Sicherheitsauswertungen wie z. B. körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG), wurden nach Protokoll durchgeführt.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.8 (25)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	siehe Abschnitt 4.4.1 (25)
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (25)).
22	Bewertung der Evidenz	Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt ist das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Evidenzlevel als niedrig zu bewerten (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1 (25))
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

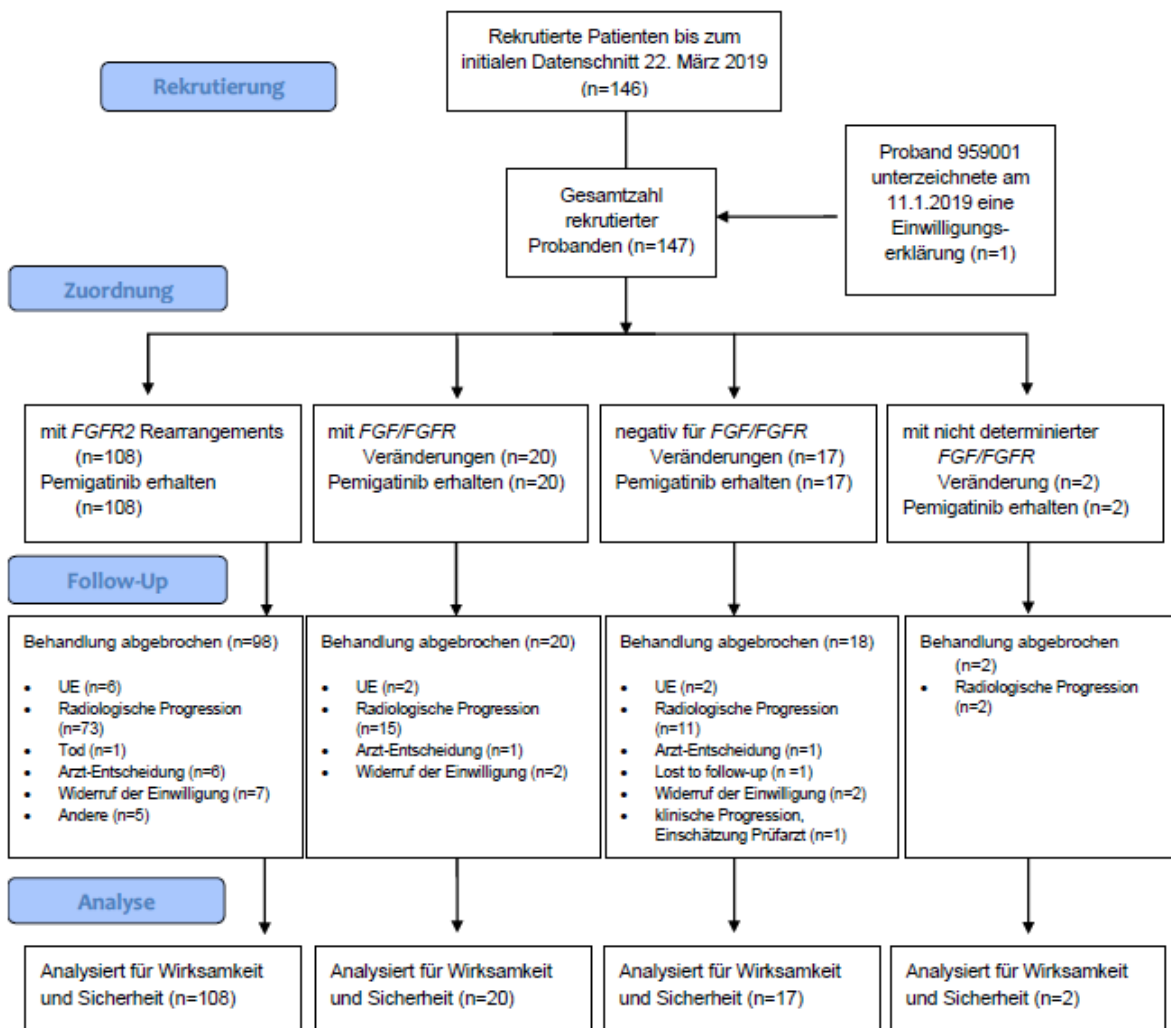


Abbildung 29 (Anhang): Flowchart gemäß CONSORT für die Studie FIGHT-202 zum 4. Datenschnitt vom 07.04.2020 (25)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TAS-120-101

Studie: TAS-120-101

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Taiho Oncology, Inc. (2013): Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations. Protocol No.: TPU-TAS-120-101, EudraCT No.: 2013-004810-16, Protocol Amendment 10: 12 February 2021.	A
Taiho Oncology, Inc. (2020): Phase 1/2 Study of TAS-120 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations (Phase 2). Protocol TPU-TAS-120-101, Statistic Analysis Plan Version 2.0.	B
Taiho Oncology, Inc. (2021): Futibatinib (TAS-120) TAS-120-101 Clinical Study Report (Teil 2, Phase 2). EudraCT Number 2013-004810-16, Data cutoff date (Phase 2): 01 October 2020.	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

In der Studie wurde die Behandlung den Patienten nicht randomisiert zugeteilt. Alle Patienten erhielten Futibatinib in einer Dosierung von 20 mg, einmal täglich. (A)

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

TAS-120-101 ist eine einarmige Studie. Es erfolgte keine Aufteilung der Patienten in Gruppen. (A)

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

TAS-120-101 ist eine einarmige Studie. Es erfolgte keine Aufteilung der Patienten in Gruppen.
(A)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-label Studie, in der die Patienten nicht verblindet wurden. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-label Studie, in der die behandelnden Personen nicht verblindet wurden. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. (A, B.)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

- Die Analyse des Endpunkts erfolgte in der ITT-Population (Wirksamkeitspopulation/Sicherheitspopulation), diese umfasste 103 Patienten (100 %), die mit Futibatinib 20 mg, einmal täglich behandelt wurden. (C)
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

- Die Analyse des Endpunkts erfolgte in der ITT-Population (Wirksamkeitspopulation/Sicherheitspopulation), diese umfasste 103 Patienten (100 %), die mit Futibatinib 20 mg, einmal täglich behandelt wurden. (C)
 - Bei der Analyse des Ansprechens auf die Therapie mittels ORR wurden Patienten, für die nur der Baseline-Wert vorlag und danach keine weitere Bewertung erfolgte als Patienten ohne Ansprechen eingestuft. (B)
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

- Die Analyse des Endpunkts erfolgte in der ITT-Population (Wirksamkeitspopulation/Sicherheitspopulation), diese umfasste 103 Patienten (100 %), die mit Futibatinib 20 mg, einmal täglich behandelt wurden. (C)
 - Bei der Analyse des DOR wurden Patienten ohne dokumentierte Progression nach CR/PR zum letzten Zeitpunkt einer angemessenen Bewertung zensiert. Patienten ohne jegliches Ansprechen auf die Therapie, wurden von der Analyse ausgeschlossen. (B)
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate (DCR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

- Die Analyse des Endpunkts erfolgte in der ITT-Population (Wirksamkeitspopulation/Sicherheitspopulation), diese umfasste 103 Patienten (100 %), die mit Futibatinib 20 mg, einmal täglich behandelt wurden. (C)
 - Bei der Analyse des Ansprechens auf die Therapie mittels DCR wurden Patienten, für die nur der Baseline-Wert vorlag und danach keine weitere Bewertung erfolgte als Patienten ohne Ansprechen eingestuft. (B)
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

- Die Analyse des Endpunkts erfolgte in der ITT-Population (Wirksamkeitspopulation/Sicherheitspopulation), diese umfasste 103 Patienten (100 %), die mit Futibatinib 20 mg, einmal täglich behandelt wurden. (C)
 - Zensierungsregeln für den Endpunkte PFS basieren auf dem Leitfaden der FDA für „Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics“ (2007) und werden im SAP der Phase 2 Studie detailliert beschrieben. (B)
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Patient-Reported-Outcome (PRO) mittels EQ-5D-3L, EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

- Die Analyse des Endpunkts erfolgte in der ITT-Population (Wirksamkeitspopulation/Sicherheitspopulation), diese umfasste 103 Patienten (100 %), die mit Futibatinib 20 mg, einmal täglich behandelt wurden. (C)
 - EORTC QLQ-C30: Imputation fehlender Werte erfolgte unter der Annahme, dass die fehlenden Werte bestimmter Symptomskalen, im Durchschnitt gleich den Durchschnittswerten einer beliebigen Skala sind, für die mindestens die Hälfte der Werte vorliegen. Eine Skala, bei der weniger als die Hälfte der Items ausgefüllt sind, wird als fehlend eingestuft. (B)
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten der ITT-Population (Wirksamkeitspopulation), d.h. 103 Patienten (100 %), die mit Futibatinib 20 mg, einmal täglich behandelt wurden. (C)

- Fehlende Angaben jeglicher UE wurden durch Imputation ergänzt, um zu ermitteln, ob sie mit der Studienmedikation assoziiert waren. Hierzu wurden vorab Regeln für die Imputation von teilweise fehlenden Datumsangaben von behandlungsbedingten UE oder Medikationen definiert. (B)
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich. (C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGHT-202, wörtlich übernommen aus (25)

Studie: FIGHT-202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinisches Studienprotokoll [33]	A
Statistischer Analyseplan (SAP) [84]	B

A Verzerrungsaspekte auf

Studienebene: Einstufung als

randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
-

Angaben zum Kriterium:

Die Studie FIGHT-202 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der einarmigen Studie wurden die Patienten entsprechend ihres FGFR-Status zu einer der drei präspezifizierten Kohorten zugeordnet (Kohorte A = *FGFR2*-Rearrangement, Kohorte B = Andere *FGF/FGFR*-Veränderungen, Kohorte C = negativ für *FGF/FGFR* Veränderungen). Die Kohorten wurden zeitlich parallel beobachtet. Entsprechend der im Studienprotokoll prädefinierten Abbruchregeln wurden die Kohorten B und C frühzeitig beendet (A, B).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der einarmigen Studie wurden die Patienten entsprechend ihres FGFR-Status zu einer der drei präspezifizierten Kohorten zugeordnet (Kohorte A = *FGFR2*-Rearrangement, Kohorte B = Andere FGF/FGFR-Veränderungen, Kohorte C = negativ für FGF/FGFR Veränderungen). Die Kohorte A und B/C unterschieden sich in ihren Baseline-Charakteristika und den Baseline-Krankheitscharakteristika leicht voneinander. Dieser Unterschied entspricht dem aus der Literatur berichteten Phänotyp des CCA mit *FGFR2*-Veränderungen und wurde mit der Zuteilung zu Kohorten berücksichtigt (A).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden

Personen Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs waren die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs waren die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkte wurden wie im statistischen Analyseplan vorgegeben ausgewertet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist daher gegeben (B).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt objektive Ansprechraten eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DoR) _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Dauer des Ansprechens eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Progressions-freies Überleben (PFS) _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Progressions-freies Überleben eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate (DCR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Krankheitskontrollrate eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen & Dauer der Behandlung _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BIL21 _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf der Efficacy-Evaluable-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten und einer der drei prädefinierten Kohorten basierend auf der durch ein Genomik-Labor bestätigten FGF/FGFR-Status zugeordnet waren (A, B). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basierte auf der Safety-Population und schloss daher alle Patienten ein, die das Studienmedikament erhalten hatten (A, B). Dieses Vorgehen wird für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit als adäquat bewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte entsprechend im SAP prädefiniert (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Da der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse eindeutig bestimmbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Anhang 4-G: Weitere Analysen**Inhalt**

Charakteristika der Sicherheitspopulation (Patienten mit und ohne Ansprechen)	351
Rücklaufquoten	353
Tabellarische Darstellung für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ mittels EORTC QLQ-C30	353
Tabellarische Darstellung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30	362
Visualisierungen	368
Visualisierungen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ mittels EORTC QLQ- C30 (MID 10).....	368
Visualisierungen für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS	372
Visualisierungen Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 (MID 10)	373

Charakteristika der Sicherheitspopulation (Patienten mit und ohne Ansprechen)

Tabelle: Charakterisierung der Sicherheitspopulationen der Studie FOENIX-CCA2– weitere Untersuchungen mit Futibatinib – Patienten mit und ohne Ansprechen

Studie	FOENIX-CCA2 Sicherheitspopulation Patienten mit Ansprechen (N = 43)	FOENIX-CCA2 Sicherheitspopulation non- Patienten ohne Ansprechen (N = 60)
Demografische Ausgangsmerkmale		
Alter (Jahre)		
n	43	60
Mittelwert (SD)	57,9 (13,5)	54,1 (11,1)
Median (Min; Max)	60,0 (22; 79)	56,0 (28; 74)
Altersgruppen, n (%)		
< 65 Jahre	28 (65,1)	52 (86,7)
≥ 65 Jahre	15 (34,9)	8 (13,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	17 (39,5)	28 (46,7)
Weiblich	26 (60,5)	32 (53,3)
Ethnie, n (%)		
Kaukasier	21 (48,8)	30 (50,0)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	4 (9,3)	4 (6,7)
Asiaten/Orientalen	13 (30,2)	17 (28,3)
Amerikanische Indianer oder Native Alaskas	0	0
Native Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0	1 (1,7)
Andere	0	0
Unbekannt	5 (11,6)	8 (13,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	19 (44,2)	28 (46,7)
Europa	13 (30,2)	15 (25,0)
Asien/Pazifik	7 (16,3)	7 (11,7)
Japan	4 (9,3)	10 (16,7)

Studie	FOENIX-CCA2 Sicherheitspopulation Patienten mit Ansprechen (N = 43)	FOENIX-CCA2 Sicherheitspopulation non- Patienten ohne Ansprechen (N = 60)
Ethnische Gruppe, n (%)		
Hispanisch oder Latino	2 (4,7)	0
Nicht Hispanisch oder Latino	36 (83,7)	53 (88,3)
Unbekannt	5 (11,6)	7 (11,7)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	22 (51,2)	26 (43,3)
1	21 (48,8)	34 (56,7)
Körpergewicht (kg)		
n	43	60
Mittelwert (SD)	72,5 (18,2)	74,85 (22,7)
Median (Min; Max)	69,80 (46,4; 133,2)	68,80 (43,3; 151,8)
Körpergröße (cm)		
n	43	58
Mittelwert (SD)	165,9 (7,6)	167,4 (9,6)
Median (Min; Max)	165,8 (153,0; 181,0)	166,7 (152,0; 190,0)
Einschluss auf Basis des lokal/FMI-Testens auf <i>FGFR2</i>-Status ^a		
FMI zentral bestätigt	27 (62,8)	41 (68,3)
FMI lokal bestätigt	13 (30,2)	12 (20,0)
Bestätigung durch lokales Testen	3 (7,0)	7 (11,7)
Gesamt	43 (100,0)	60 (100,0)
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; <i>FGFR2</i> : Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Min: Minimum; Max: Maximum; N/n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; Quelle: Futibatinib zusätzliche Responderanalysen: Tabelle 14B.1.5.1.1, 14B1.5.1.2 (55)		

Rücklaufquoten

Tabellarische Darstellung für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ mittels EORTC QLQ-C30

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Appetitverlust“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92/92 (100,0)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	66/66 (100,0)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Verstopfung“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92/92 (100,0)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	66/66 (100,0)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	47/48 (97,9)
Zyklus 16	26/27 (96,3)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Diarrhö“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92/92 (100,0)
Zyklus 2	84/84 (100,0)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	66/66 (100,0)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Dyspnoe“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92/92 (100,0)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	66/66 (100,0)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Fatigue“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92/92 (100,0)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	66/66 (100,0)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Finanzielle Schwierigkeiten“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	90/92 (97,8)
Zyklus 2	82/84 (97,6)
Zyklus 4	78/80 (97,5)
Zyklus 7	63/66 (95,5)
Zyklus 10	57/59 (96,6)
Zyklus 13	47/48 (97,9)
Zyklus 16	26/27 (96,3)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Schlaflosigkeit“ mittels EORTC QLQ-C30“ – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	91/92 (98,9)
Zyklus 2	81/84 (96,4)
Zyklus 4	78/80 (97,5)
Zyklus 7	65/66 (98,5)
Zyklus 10	58/59 (98,3)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	26/27 (96,3)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	10/11 (90,9)
Zyklus 25	6/7 (85,7)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Schmerzen“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92//92 (100,0)
Zyklus 2	84//84 (100,0)
Zyklus 4	80//80 (100,0)
Zyklus 7	66//66 (100,0)
Zyklus 10	59//59 (100,0)
Zyklus 13	48//48 (100,0)
Zyklus 16	27//27 (100,0)
Zyklus 19	15//15 (100,0)
Zyklus 22	11//11 (100,0)
Zyklus 25	7//7 (100,0)
Zyklus 28	4//4 (100,0)
Zyklus 31	1//1 (100,0)
Zyklus 34	1//1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30//30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Übelkeit / Erbrechen“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92/92 (100,0)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	66/66 (100,0)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabellarische Darstellung für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	91/92 (98,9)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	79/80 (98,8)
Zyklus 7	65/66 (98,5)
Zyklus 10	58/59 (98,3)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	91/92 (98,9)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	79/80 (98,8)
Zyklus 7	65/66 (98,5)
Zyklus 10	58/59 (98,3)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	91/92 (98,9)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	79/80 (98,8)
Zyklus 7	65/66 (98,5)
Zyklus 10	58/59 (98,3)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	92/92 (100,0)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	66/66 (100,0)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Rollenfunktion“ EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	91/92 (98,9)
Zyklus 2	82/84 (97,6)
Zyklus 4	80/80 (100,0)
Zyklus 7	65/66 (98,5)
Zyklus 10	59/59 (100,0)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Studienbericht und Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Tabelle: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Soziale Funktion“ mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Studie FOENIX-CCA2 (N = 92)	Rücklaufquote n/N (%)
Zeitpunkt	
Screening	91/92 (98,9)
Zyklus 2	83/84 (98,8)
Zyklus 4	79/80 (98,8)
Zyklus 7	65/66 (98,5)
Zyklus 10	57/59 (96,6)
Zyklus 13	48/48 (100,0)
Zyklus 16	27/27 (100,0)
Zyklus 19	15/15 (100,0)
Zyklus 22	11/11 (100,0)
Zyklus 25	7/7 (100,0)
Zyklus 28	4/4 (100,0)
Zyklus 31	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)
Behandlungsende (EoT)	30/30 (100,0)
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; N: Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt lebenden Studienteilnehmerinnen und -nehmer; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen Quellen: Futibatinib Zusatzanalysen: Tabelle 14B.4.2.1, 14B.4.2.2 (12, 52)	

Visualisierungen

Visualisierungen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ mittels EORTC QLQ-C30 (MID 10)

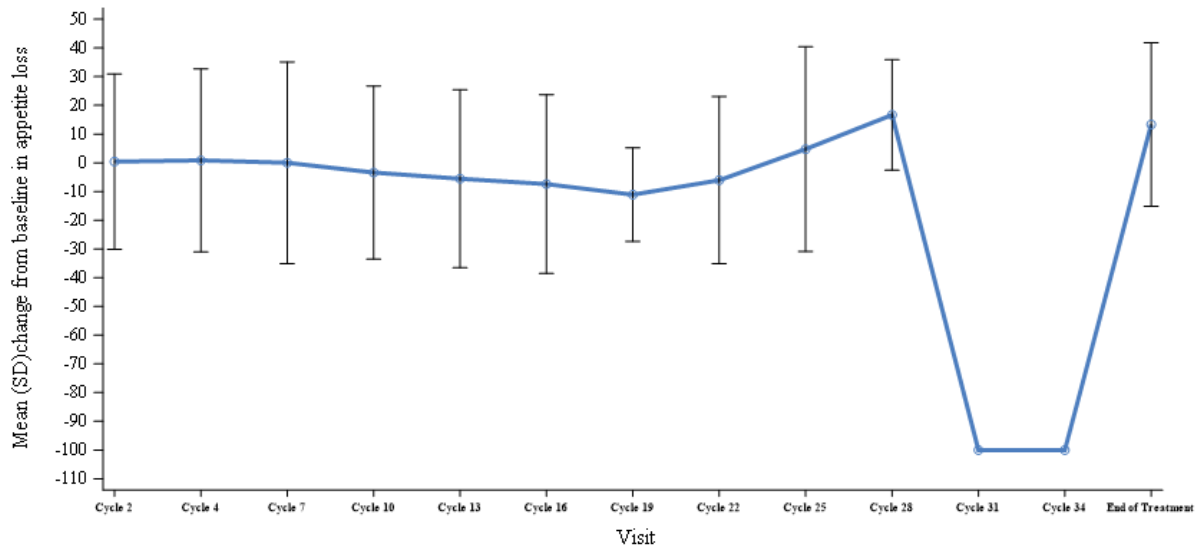


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.1 (56)

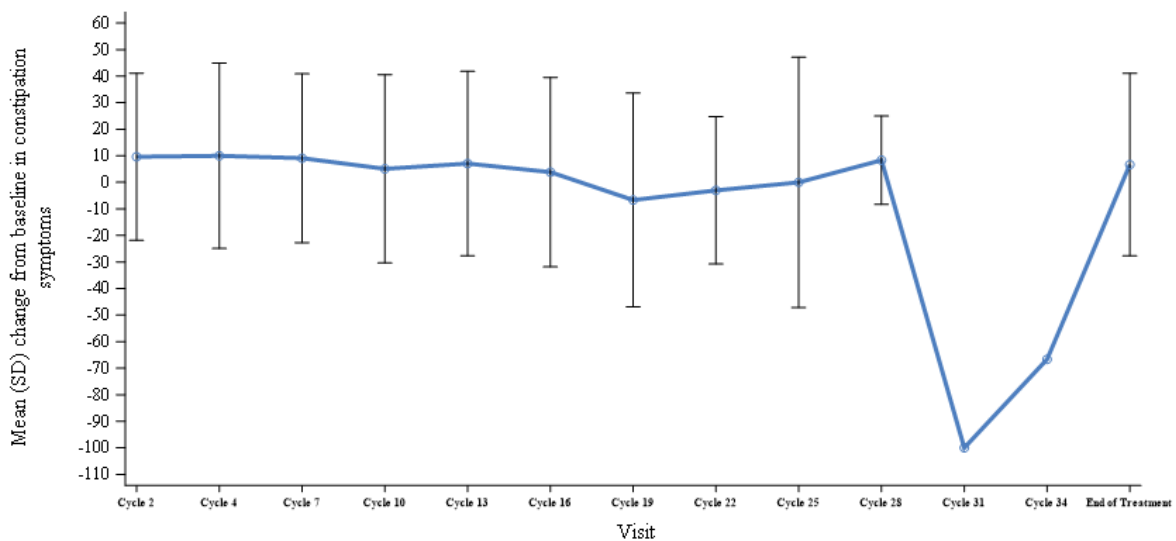


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Verstopfung – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.2 (56)

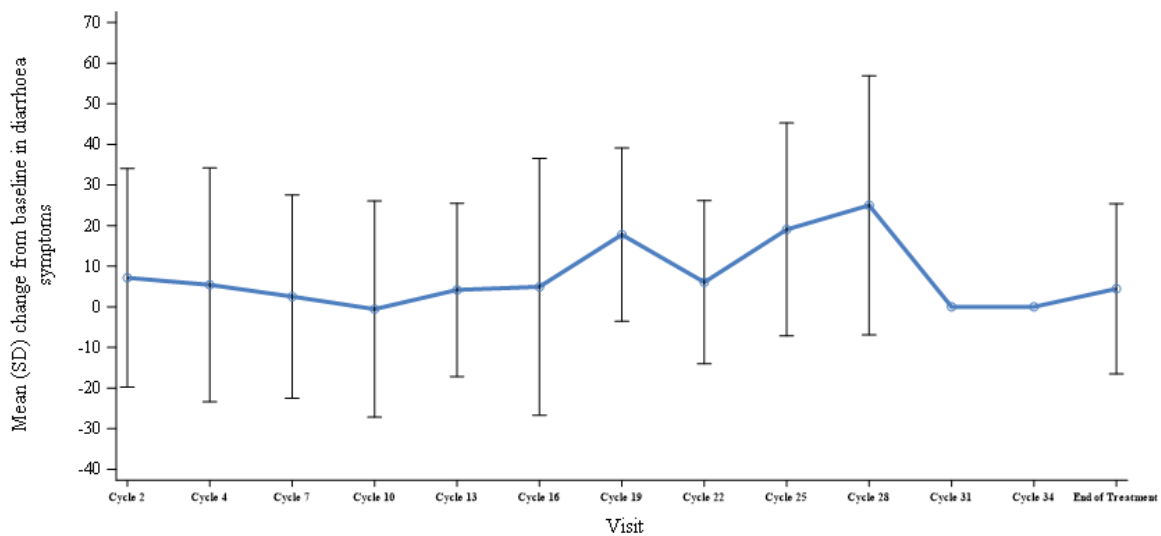


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.3 (56)

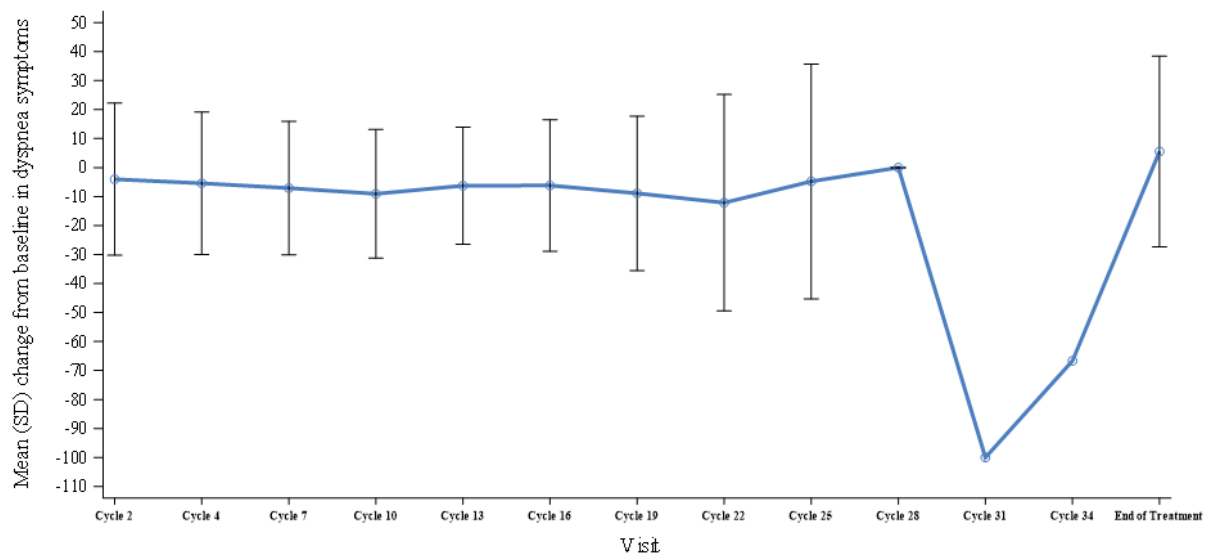


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.4 (56)

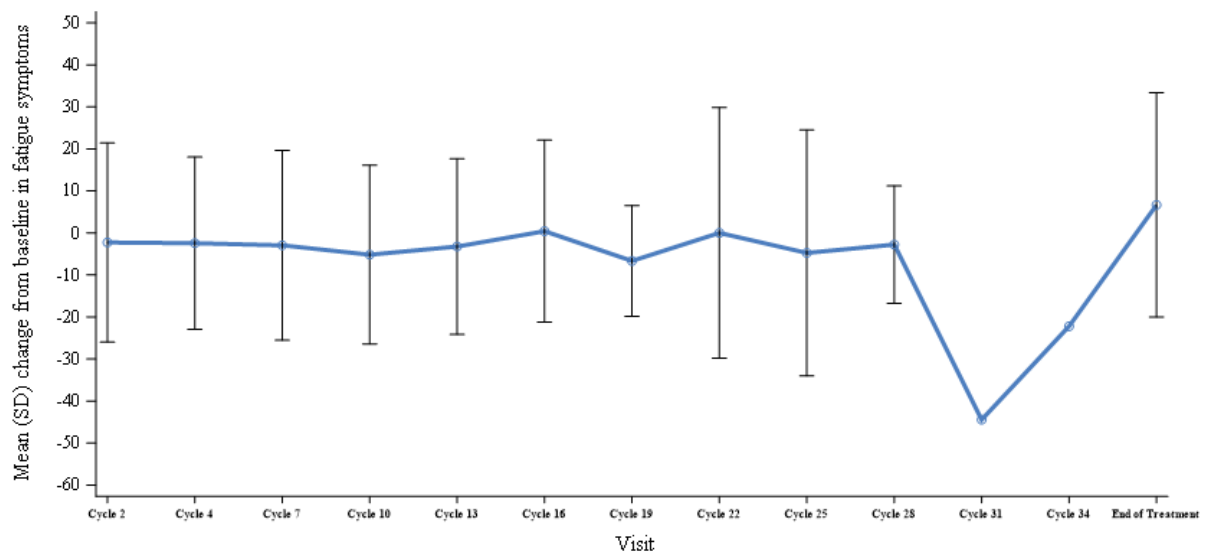


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Fatigue – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung:14.1.5 (56)

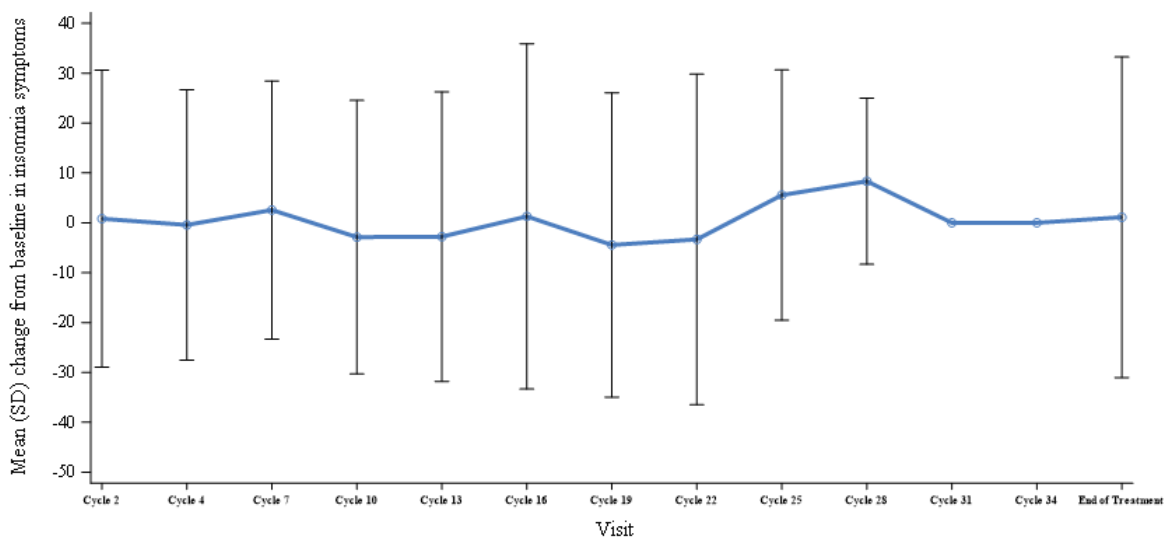


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.6 (56)

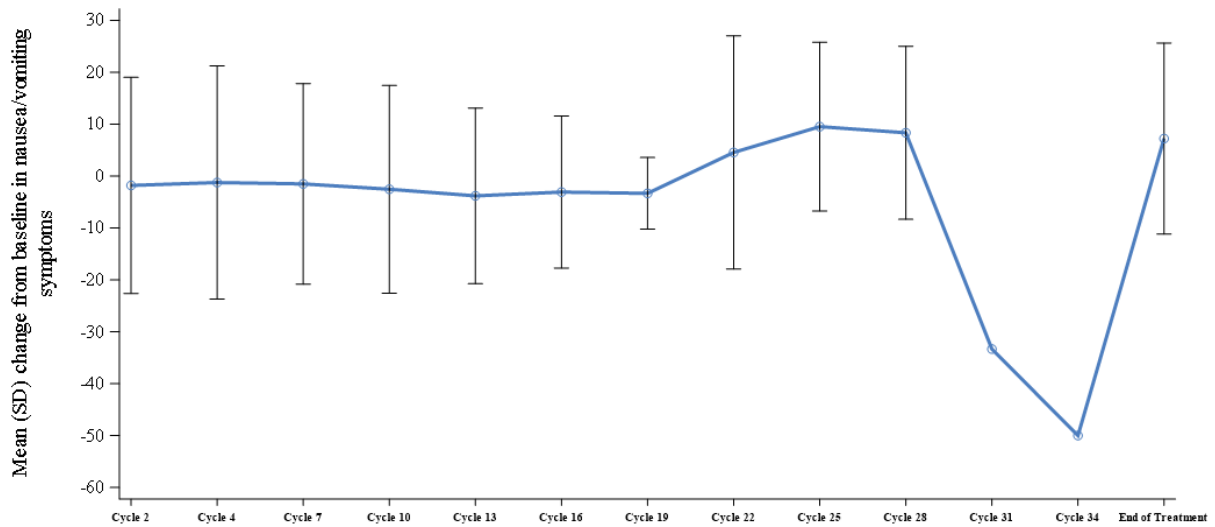


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit/Erbrechen – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.7 (56)

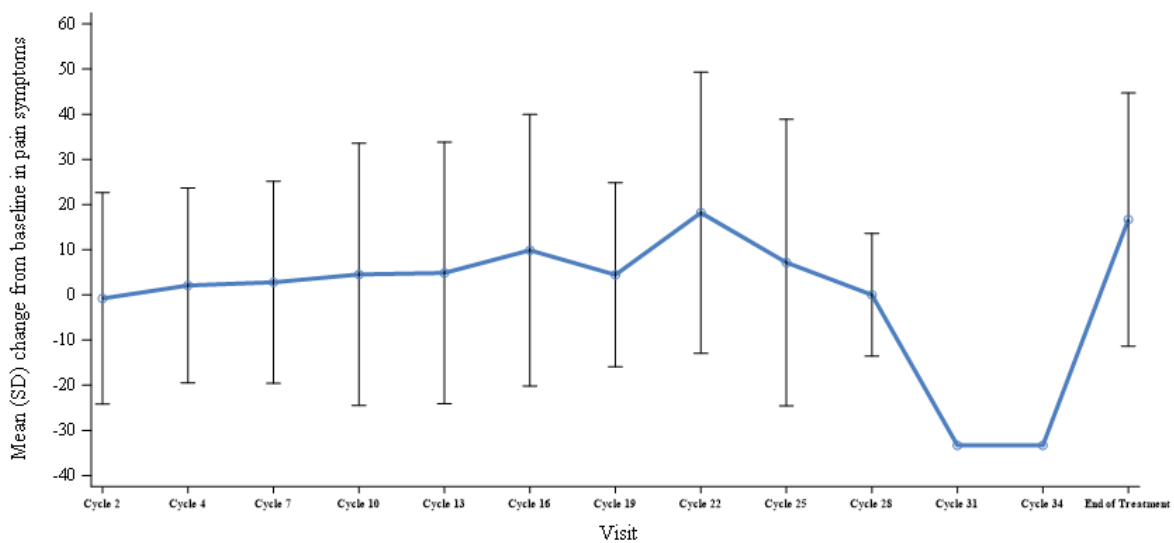


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Schmerzen – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.8 (56)

Visualisierungen für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS

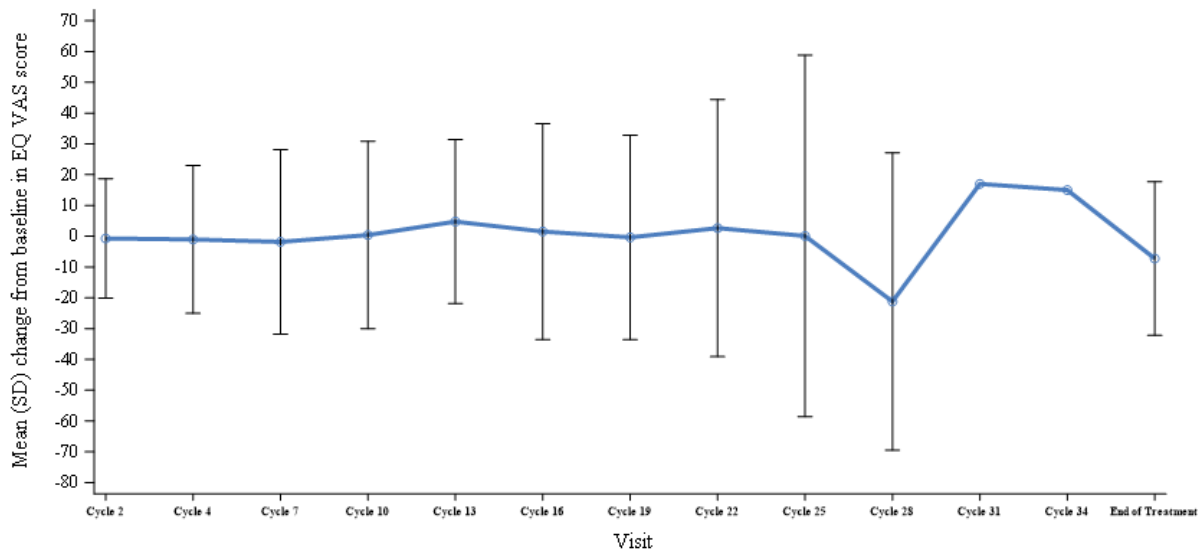


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.9 (56)

Visualisierungen Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30 (MID 10)

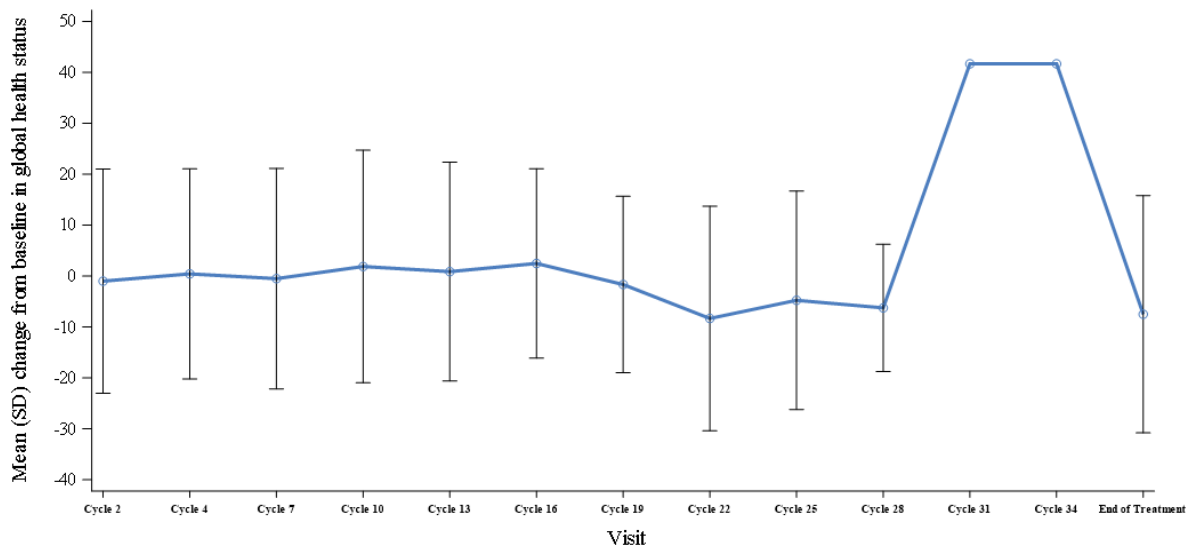


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Allgemeiner Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.12 (56)

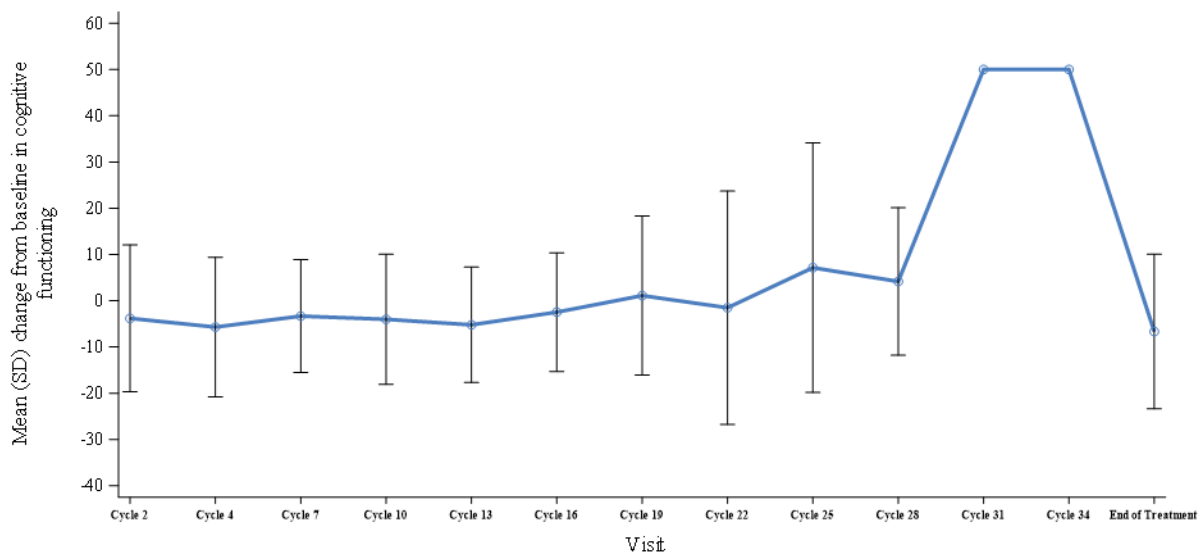


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktion – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.10 (56)

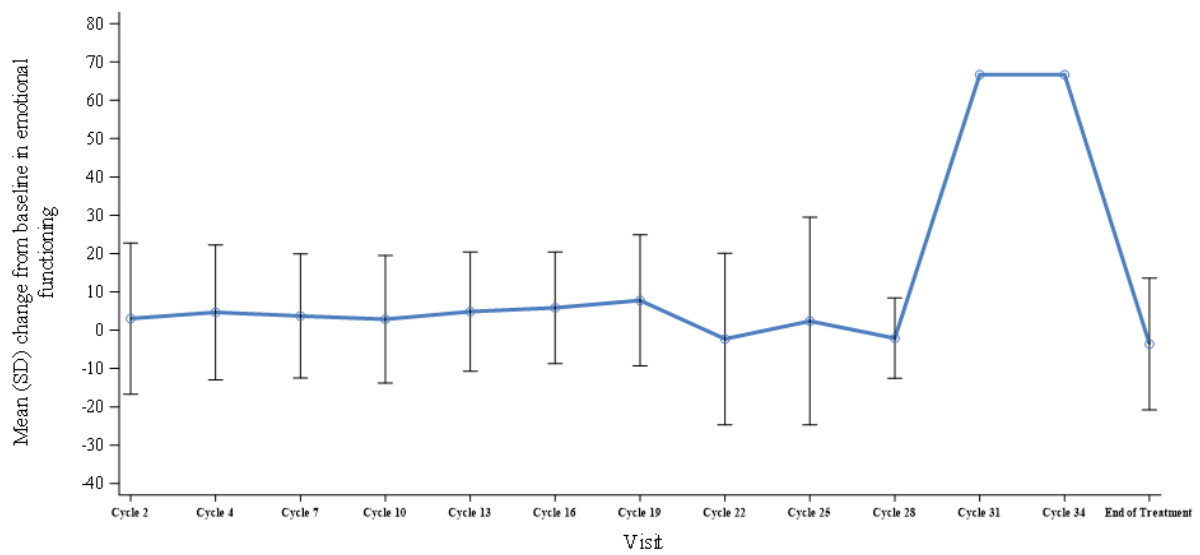


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktion – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.11 (56)

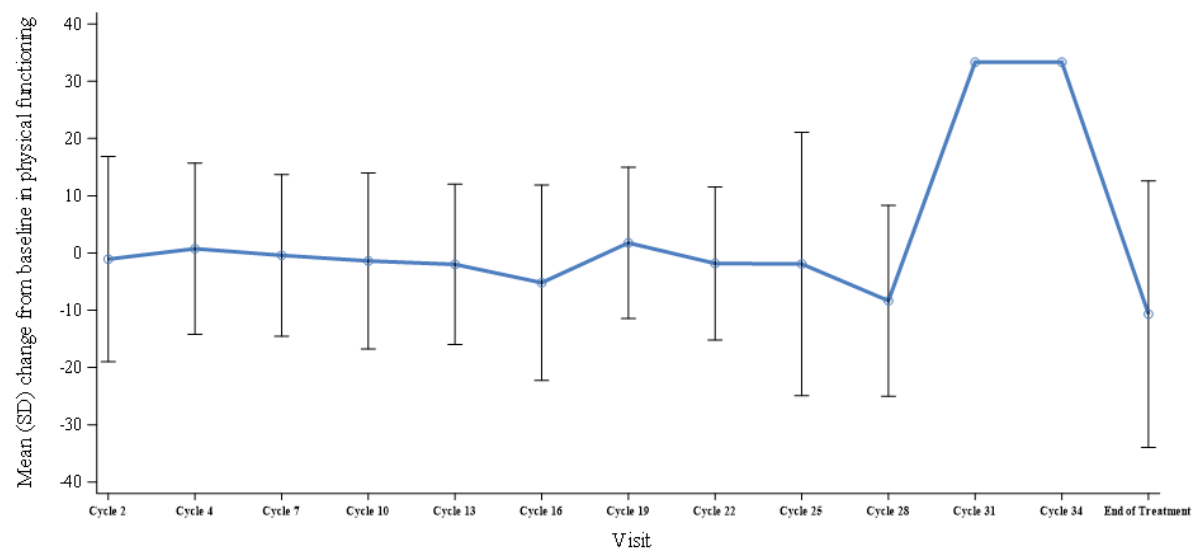


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Körperliche Funktion – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.13 (56)

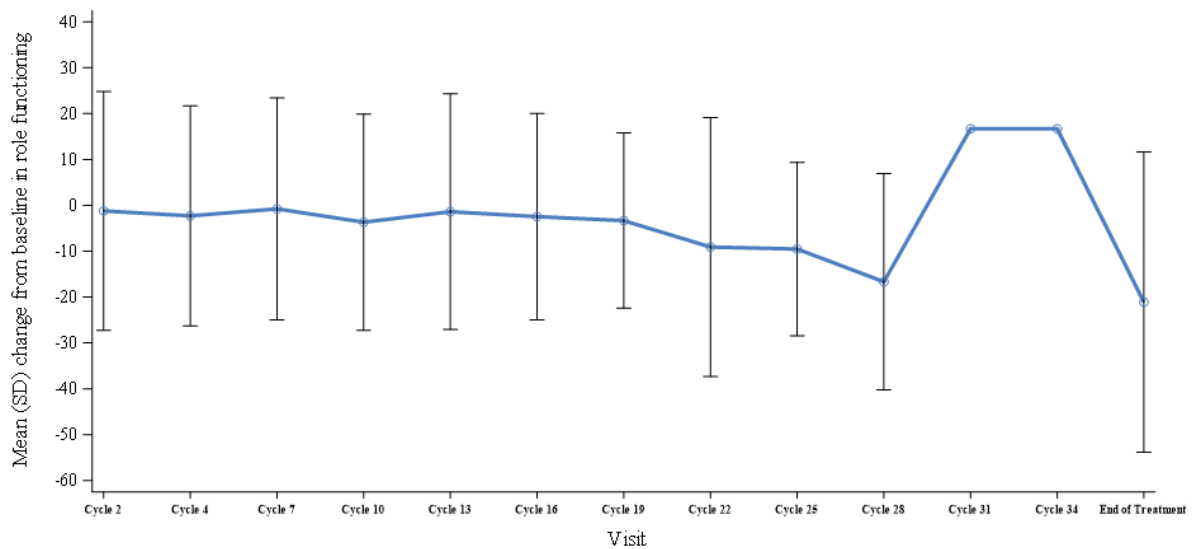


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD) zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.14 (56)

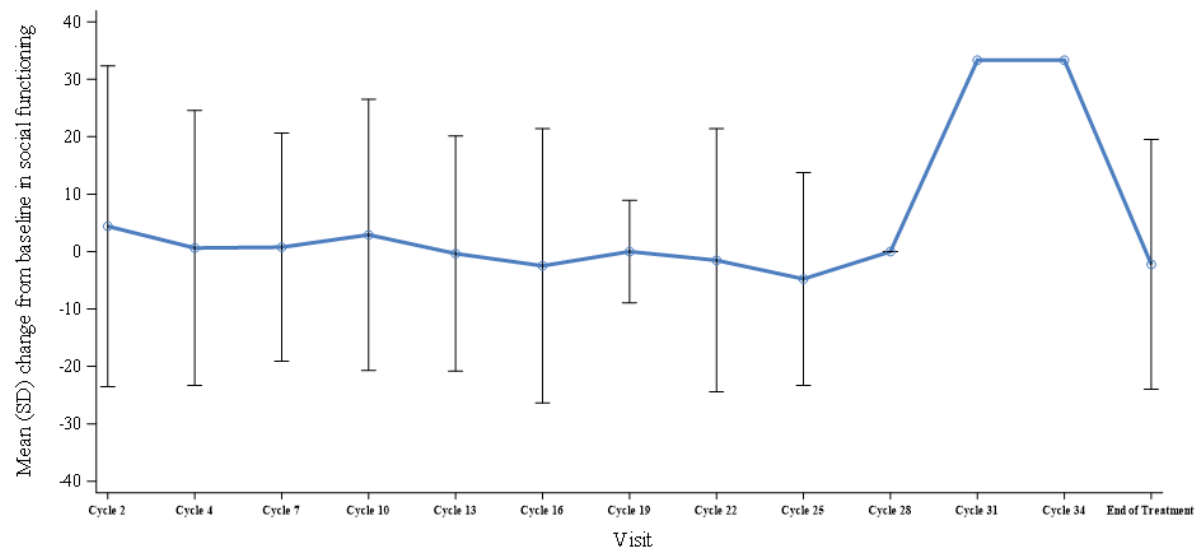


Abbildung: Durchschnittliche Änderung gegenüber Baseline (SD), Soziale Funktion – weitere Untersuchungen mit Futibatinib

Quelle: Futibatinib Zusatzanalysen: Abbildung 14.1.15 (56)