

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_059, Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-02-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Pemazyre (pemigatinib). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader i henhold til bestilling (ID2020_059, Pemigatinib til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (31.05.2021)

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en nytte-kostnad-vurdering (C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pemigatinib (Pemazyre) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering (FGFR2+), med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte Biosciences. Firma har sendt inn en oversikt over norsk behandlings praksis basert på kliniske behandlingsretningslinjer. Videre er det sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata for studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (FIGHT-202) og en oppsummering av kostnader.

Den originale bestillingen fra Bestillerforum forutsatte en Cost-Utility-Analyse (CUA). Firma har derfor også gjennomført en «Matching-adjusted indirect comparison» MAIC analyse og en CUA analyse mot aktiv symptomkontroll (ASC). Kontrollarmen manglet imidlertid data på FGFR2 status. Det naturlige sykdomsforløpet for FGFR2+ pasienter er ikke godt dokumentert. Publiserte data fra noen retrospektive studier (1-3) indikerer imidlertid at kolangiokarsinompasienter med endringer i FGFR har et mere indolent sykdomsforløp og en fordelaktig prognose. Kontrollarmen anses derfor ha begrenset relevans for studiepopulasjonen, og MAIC analysen og CUAen er ikke beskrevet videre i rapporten, iht. oppdatert bestilling fra Bestillerforum.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler pemigatinib til andre eller senere linjes behandling av pasienter med FGFR2+ lokalt avansert eller metastatisk gallegangskreft. Den generelle kliniske effekten av pemigatinib ved denne indikasjonen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen. Om lag 3-7 pasienter er aktuelle for behandling med pemigatinib hvert år i Norge.

Om sykdom/tilstand

Gallegangskreft er en sjelden krefttype med høy mortalitet. Primær skleroserende kolangitt er viktigste risikofaktor, men levercirrhose, virale hepatitter (B+C), samt intrahepatisk steindannelse disponerer også trolig for sykdommen. Gallegangskreft deles vanligvis inn etter lokalisasjon, der 60 % forekommer sentralt

i leverhilus (perihilært), 20 % i intrahepatiske galleganger (intrahepatisk) og 20 % i ekstrahepatiske galleganger (distalt). FGFR2 fusjoner/rearrangering forekommer hos 10-16% av pasientene og observeres nesten utelukkende hos de med intrahepatisk gallegangskreft (4).

I total populasjonen er median alder ved diagnose 72 år. Fem-års overlevelse for resekterte pasienter varierer fra 20-45 % avhengig av seleksjon, stadium og type 1. Sannsynligvis er den < 10 % for hele gruppen (5). For FGFR2+ pasienter er insidensen imidlertid høyere blant yngre pasienter og blant kvinner, med median alder ved diagnose anslått til 55 år. Noen studier har rapportert en bedre prognose hos disse pasientene, sammenliknet med de uten genalterasjoner i FGFR2 (2-4).

Pasientgrunnlag

Gallegangskreft har en insidens i Europa på 0.5-3.36 per 100,000 innbyggere (6, 7) og i Norge diagnostiseres mellom 50 og 100 nye tilfeller per år. Incyte Biosciences har, med utgangspunkt i disse insidensratene, estimert at den årlige insidensen av pasienter som får uresektabelt intrahepatisk gallegangskreft i Norge vil være mellom 7-23 pasienter. Av disse antas cirka 10% - 16% (1-4 pasienter) være FGFR2+. Ifølge kliniker som Legemiddelverket har konsultert, forventes pasientantallet ligge noe høyere (ca. 3-7 pasienter per år). Anslagene er usikre grunnet få pasienter og lite tilgjengelige data for denne sykdommen.

Behandling av lokalt avansert eller metastatisk gallegangskreft i norsk klinisk praksis

Det fins per i dag ikke et Nasjonalt handlingsprogram fra Helsedirektoratet for gallegangskreft. Norske behandlingsretningslinjer, publisert av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG), er sist oppdatert April 2021 (5).

For pasienter i god allmenntilstand (Eastern cooperative oncology group (ECOG) 0-2)) og med tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon anbefales kombinasjonskjemoterapi ved lokalt avansert sykdom, metastatisk sykdom eller inoperable lokale residiver. I første linje anbefales gemcitabine-oxaliplatin (GemOx), gemcitabine-cisplatin (GemCis) eller gemcitabine-capecitabine (GemCap). FLOX regimet (5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og oxaliplatin (dag 1)) har blitt benyttet i 1. linje i tillegg til overnevnte kombinasjoner. Median overlevelse ved palliativ kjemoterapi er ca. 1 år. De ulike regimene er ikke sammenlignet direkte med hverandre.

Avhengig av hvilket regime man har valgt i 1. linje, vil man hos behandlingsmotiverte pasienter i god funksjonsklasse og allmenntilstand kunne vurdere 2. linjes behandling i form av GemCap eller i utvalgte tilfeller FLIRI (fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat). GemOx eller GemCis kan også være aktuelt i 2. linje hvis ikke oxaliplatin eller cisplatin er gitt i 1. linje. Basert på resultatene av den nylig publiserte ABC-06 studien (8), kan det også tenkes at FOLFOX (5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin) vil bli et etablert behandlingsalternativ i nær fremtid.

Den aktuelle pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen har dermed per i dag flere aktuelle behandlingsmuligheter. I klinisk praksis vil valg av behandling for den enkelte pasient avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsregime gitt i første linje, pasientens alder, allmenntilstand og ko-

morbiditet. Den pivotale studien (FIGHT-202) inkluderte relativt unge pasienter (median alder 56 år) med god funksjonsstatus (95 % med ECOG 0-1) og liten grad av nyre og lever dysfunksjon (>80 % hadde normal funksjon eller mild funksjonsnedsetting). Legemiddelverket mener det ikke er entydig hvilket av de aktuelle aktive behandlingsalternativene som er mest benyttet i klinisk praksis. Tatt i betraktning pasientpopulasjonen i den pivotale kliniske studien, mener Legemiddelverket imidlertid kombinasjonskemoterapi utgjør det behandlingsalternativet som i hovedsak vil fortrenkes dersom pemigatinib innføres.

Alvorlighet og helsetap

Da denne bestillingen kun omfatter en forenklet metodevurdering, med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Pemigatinib fikk innvilget betinget markedsføringstillatelse (MT) 29.03.2021. Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av MT for pemigatinib var en åpen, ukontrollert, multisenter, fase 2 studie med formål å undersøke klinisk effekt og sikkerhet av pemigatinib hos pasienter med avansert/metastatisk eller inoperabel FGFR2+ gallegangskreft etter minst en tidligere linje med systemisk behandling (FIGHT-202). Totalt 145 deltagerne ble fordelt til tre kohorter basert på tumor FGF/FGFR status fra det sentrale laboratoriet. Kohort A (n=108) inkluderte pasienter med FGFR2 fusjoner eller rearrangeringer, og utgjorde den primære effektpopulasjonen.

Det primære effekt utfallsmålet var total responsrate (ORR). Responsvarighet (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var sekundære utfallsmål. Kohort A oppnådde en ORR på 37 %, hvorav 3.7 % var komplette responser (CR). Median PFS var 7 måneder med Kaplan-Meier (KM) estimater for PFS på 46% og 32 % ved 9 og 12 måneder. Median OS (ved 58 % av hendelsene) var 17.5 måneder og KM estimater for 9- og 12-måneders OS var 76 % og 67 %.

Sikkerhet

I løpet av studieperioden opplevde 100 % av pasientene i Kohort A minst én bivirkning i forbindelse med behandling, og 40.2 % opplevde minst én alvorlig bivirkning. De vanligst forekommende bivirkningene var hyperfosfatemi, alopesi, diaré, negletoksisitet, tretthet, kvalme, smakssanslidelse, stomatitt, obstipasjon, tørr munn, tørre øyne, artralgi, hypofosfatemi, tørr hud og palmar-plantar erythrodysestesi syndrom. De vanligste alvorlige bivirkningene er hyponatremi og blod kreatinin økning. Alvorlige øye relaterte bivirkninger er også observert (netthinneløsning, ikke-arteriell iskemisk optisk nevropati og retinal arterieokklusjon). Totalt 4,7 % av pasientene i Kohort A avsluttet behandlingen med pemigatinib på grunn av bivirkninger.

Kostnader

Basert på den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 247,4 dager observert i studie FIGHT-202 og antatt dosering (se kapittel 1.4.1), vil den gjennomsnittlige kostnaden for behandling med pemigatinib være NOK 1 213 4412 (legemiddelpriser i maksimal AUP inkl. mva.) per pasient.

Tabell 1 Gjennomsnittlig behandlingstkostnad per pasient og andre verdier brukt i beregningene

Pemigatinib 13,5 mg (blisterpakning, 14 stk)	
Maksimal AUP (NOK)	103 000,30
Dosering	Den anbefalte dosen er 13,5 mg pemigatinib tatt én gang daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dager med behandlingspause. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Gjennomsnittlig behandlingsvarighet (dager)	247,4 (4)
Lengde på behandlingssyklus (dager)	21
Antall syklus	11,78
Legemiddelkostnader per pasient (NOK)	1 213 442
Legemiddelkostnader per pasient per måned (NOK)	147 143

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pemigatinib ved andre eller senere linjes behandling av pasienter med FGFR2+ lokalt avansert eller metastatisk gallegangskreft vil være mellom ca. 3,6 millioner og 8,5 millioner NOK i år fem ved maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Dokumentasjonen for pemigatinib består av en ukontrollert, åpen, fase II studie (FIGHT-202) der den pivotale kohorten for den godkjente indikasjonen (kohort A) inkluderte 108 FGFR2+ pasienter. Studien rapporterte en total responsrate på 37 %, med fire komplette responser og en median respons varighet på 8 måneder. Median PFS var 7 måneder og median OS var 17,5 måneder. Det naturlige sykdomsforløpet for pasienter med FGFR2 endringer er ikke godt dokumentert. Publiserte data fra noen retrospektive studier (1-3) indikerer imidlertid at kolangiokarsinompasienter med endringer i FGFR kan ha et mer indolent sykdomsforløp og en fordelaktig prognose. Grunnet det ukontrollerte studiedesignet er det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, inkludert en eventuell prognostisk betydelse av FGFR2. Videre var oppfølgingstiden for tid-til-hendelse endepunktene relativt kort, med en høy andel tidlig sensurering. Disse faktorene vanskeliggjør tolkningen av tid-til-hendelse endepunktene, og relativ effekt kan ikke etableres basert på den innsendte dokumentasjonen. Legemiddelverket mener derfor at behandlingsnyttens primært er dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Disse anses klinisk relevante i målpopulasjonen.

Det pågår en fase III-studie (FIGHT-302) som sammenlikner pemigatinib mot gemcitabine i kombinasjon med cisplatin i første linje til pasienter med inoperabelt eller metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2 fusjon/rearrangering (FGFR2+). Resultater fra denne studien ventes innen utgangen av 2026 og relativ

effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 GALLEGANGSKREFT (KOLANGIOKARSINOM)	14
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 ANDRE ELLER SENERE LINJES BEHANDLING AV LOKALT AVANSERT ELLER METASTATISK GALLEGANGSKREFT.....	15
1.4.1 <i>Behandling med pemigatinib (9)</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Plassering av pemigatinib i behandlingstilbudet</i>	16
1.4.4 <i>Komparator</i>	16
1.4.5 <i>Behandling med kjemoterapi</i>	17
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
2.1.1 <i>Primærstudien</i>	18
2.1.2 <i>Pågående kliniske studier</i>	22
2.1.3 <i>Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon</i>	22
3 LEGEMIDDELØKONOMI.....	25
3.1 ØKONOMISK ANALYSE.....	25
3.2 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	25
3.2.1 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	25
3.2.2 <i>Budsjettvirkning</i>	25
4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	27
REFERANSER.....	29

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....30

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_059, Pemigatinib som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.</i>	
Bestillingsordlyd:	Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pemigatinib (Pemazyre) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Incyte Biosciences	
Preparat:	Pemazyre	
Virkestoff:	Pemigatinib	
Indikasjon:	Pemazyre monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling.	
ATC-nr:	L01EX20	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-03-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-09-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-03-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	07-02-2022	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	23-04-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	28-02-2022	
Saksbehandlingsti	329 dager hvorav 39 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 290 dager.	
Saksutredere:	Helga Olsen, Tove Ragna Reksten, Hana Mikami Salyga	

Kliniske eksperter:	Olav Dajani
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
ASC	Aktiv symptomkontroll
AUP	Apotekenes utsalgspris
Cap	Capecitabine
CI	Konfidens intervall
Cis	Cisplatin
CR	Komplett respons
CUA	Cost-Utility-Analyse
DOR	Responsvarighet (duration of response)
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
FGFR2	Fibroblastvekstfaktor-reseptor 2
FLIRI	Fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat
FLOX	5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og oxaliplatin (dag 1)
FOLFOX	5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin
Gem	Gemcitabine
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norske kroner
ORR	Total responsrate (overall response rate)
OS	Totaloverlevelse
Ox	Oxaliplatin
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partielle responser
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Pemazyre (pemigatinib). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Pemazyre i henhold til bestilling ID2020_059 *Pemigatinib som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.*

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (31.05.2021)

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte-vurdering (CUA), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens Legemiddelverk for pemigatinib (Pemazyre) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte Biosciences. Firma har sendt inn en oversikt over norsk behandlingspraksis basert på kliniske behandlingsretningslinjer. Videre er det sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata for studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (FIGHT-202) og en oppsummering av kostnader.

Den originale bestillingen fra Bestillerforum forutsatte en Cost-Utility-Analyse (CUA). Incyte Biosciences har derfor også gjennomført en «Matching-adjusted indirect comparison» (MAIC) analyse og en CUA analyse mot aktiv symptomkontroll (ASC). Kontrollarmen manglet imidlertid data på FGFR2 status. Det naturlige sykdomsforløpet for FGFR2+ pasienter er ikke godt dokumentert. Publiserte data fra noen retrospektive studier (1-3) indikerer imidlertid at kolangiokarsinompasienter med endringer i FGFR kan ha et mere indolent sykdomsforløp og en fordelaktig prognose. Kontrollarmen anses derfor ha begrenset relevans for studiepopulasjonen, og MAIC analysen og CUA er ikke beskrevet videre i rapporten, iht. oppdatert bestilling fra Bestillerforum.

Pemigatinib er et nytt legemiddel som fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen 29.03.2021. Preparatet fikk innvilget en såkalt betinget MT. Dette innebærer at bekreftende data på effekt og sikkerhet må sendes inn i etterkant av godkjenningen. De bekreftende dataene vil komme fra en fase III-studie (FIGHT-302) som sammenlikner pemigatinib mot gemcitabine og cisplatin. Studien gjennomføres i samme populasjon, dvs. pasienter med inoperabel eller metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2 fusjon/rearrangering (FGFR2+), men i en tidligere behandlingslinje. Studieresultatene skal sendes inn før utgangen av 2026.

1.2 GALLEGANGSKREFT (KOLANGIOKARSINOM)

Gallegangskreft (kolangiokarsinom) er en sjelden krefttype med høy mortalitet. Primær skleroserende kolangitt er viktigste risikofaktor, men levercirrhose, virale hepatitter (B og C), samt intrahepatisk steindannelse disponerer også trolig for sykdommen.

Gallegangskreft deles vanligvis inn etter lokasjon, der 60 % forekommer sentralt i leverhilus (perihilært), 20 % i intrahepatiske galleganger (intrahepatisk) og 20 % i ekstrahepatiske galleganger (distalt). FGFR2 fusjoner/rekombinasjoner forekommer hos 10-16 % av pasientene og observeres nesten utelukkende hos de med intrahepatisk kolangiokarsinom (4).

I totalpopulasjonen er median alder ved diagnose 72 år. Fem-års overlevelse for resekterte pasienter varierer fra 20-45 % avhengig av seleksjon, stadium og type 1. Sannsynligvis er den < 10 % for hele gruppen (5). For FGFR2+ pasienter er insidensen imidlertid høyere blant yngre pasienter og blant kvinner, med median alder ved diagnose anslått til 55 år. Som beskrevet over, er det er også i noen studier rapportert en bedre prognose hos disse pasientene, sammenliknet med de uten genendringer i FGFR2 (2-4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I Europa er insidensen for gallegangskreft 0.5-3.36 per 100,000 innbyggere (6, 7) og i Norge diagnostiseres mellom 50 og 100 nye tilfeller per år. Incyte Biosciences har, med utgangspunkt i disse insidensratene, beregnet at den årlige insidensen av pasienter som får uresektabel intrahepatisk gallegangskreft i Norge vil være mellom 7-23 pasienter. Av disse antas cirka 10% - 16% være FGFR2+, noe som tilsvarer om lag 1-4 pasienter per år i Norge. Ifølge kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med vil antallet pasienter som er aktuelle for behandling med pemigatinib hvert år i Norge trolig ligge noe høyere (ca. 3-7 pasienter per år). Anslagene er usikre grunnet få pasienter og lite tilgjengelige data for denne sykdommen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Da denne bestillingen kun omfatter en forenklet metodevurdering, med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 ANDRE ELLER SENERE LINJES BEHANDLING AV LOKALT AVANSERT ELLER METASTATISK GALLEGANGSKREFT.

1.4.1 Behandling med pemigatinib (9)

- Indikasjon
Pemigatinib monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2) fusjon eller -rearrangering med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.
- Virkningsmekanisme
Pemigatinib er en kinasehemmer av FGFR1, 2 og 3, som hemmer FGFR-fosforylering og -signalering og reduserer levedyktigheten av celler som uttrykker FGFR-genetiske endringer, inkludert punktmutasjoner, amplifikasjoner og fusjoner eller rearrangeringer. FGFR2-fusjoner/rearrangeringer er sterke onkogene drivere og er de vanligste FGFR-endringene som forekommer, nesten utelukkende, i 10–16 % av tilfellene av intrahepatisk kolangiokarsinom.
- Dosering
Pemigatinib tablett administreres av pasienten selv en gang daglig i 21 dagers sykler. Den anbefalte dosen er 13,5 mg pemigatinib tatt én gang daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dager med behandlingspause. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- Bivirkninger
De vanligst forekommende bivirkningene er hyperfosfatemi, alopeci, diaré, negletoksisitet, tretthet, kvalme, dysgeusi, stomatitt, forstoppelse, munntørrhet, tørre øyne, artralgi, hypofosfatemi, tørr hud og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom.

De vanligste alvorlige bivirkningene var hyponatremi og økt blodkreatinin. Alvorlige bivirkninger forbundet med øyesykdommer var netthinneløsning, ikke-arteriell iskemisk optisk nevropati og retinal arterieokklusjon.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med pemigatinib, henvises det til preparatomtalen (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det fins per i dag ikke et nasjonalt handlingsprogram fra Helsedirektoratet for gallegangskreft. Norske retningslinjer, publisert av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG), er sist oppdatert April 2021 (5).

For pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-2) og med tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon anbefales kombinasjonskemoterapi ved lokalavansert sykdom, metastatisk sykdom eller inoperable lokale residiver.

I første linje anbefales gemcitabine-oxaliplatin (GemOx), gemcitabine-cisplatin (GemCis) eller gemcitabine-capecitabine (GemCap). FLOX regimet (5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og

oxaliplatin (dag 1)) har blitt benyttet i 1. linje i tillegg til overnevnte kombinasjoner. Median overlevelse ved palliativ kjemoterapi er ca. 1 år. De ulike regimene er ikke sammenlignet direkte med hverandre.

Avhengig av hvilket regime man har valgt i 1. linje, vil man hos behandlingsmotiverte pasienter i god funksjonsklasse og allmenntilstand kunne vurdere 2. linjes behandling i form av GemCap eller i utvalgte tilfeller FLIRI (fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat). GemOx eller GemCis kan også være aktuelt i 2.linje hvis ikke oxaliplatin eller cisplatin er gitt i 1.linje. Det foreligger imidlertid ikke dokumentert effekt mht. forlenget overlevelse ved denne type kjemoterapibehandling utover 1. linjes behandling, slik at dette ikke kan anbefales på generelt grunnlag.

Basert på resultatene av den nylig publiserte ABC-06 studien, kan det imidlertid tenkes at FOLFOX (5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin) vil bli et etablert behandlingsalternativ i nær fremtid. ABC-06 studien var en randomisert, kontrollert fase 3 studie som sammenliknet FOLFOX mot aktiv symptomkontroll gitt i 2. linje til pasienter med lokalt avansert eller metastatisk biliært karsinom (inkludert gallegangskreft). Studien viste en overlevelsesgevinst (median) på ca. 1 måned (hasard rate justert for stratifiseringsfaktorer: 0.69 (95% CI: 0.50-0.97); $p=0.031$), med en overlevelses rate på 25.9% (95% CI: 17.0–35.8) vs. 11.4% (95% CI: 5.6–19.5) ved 12 måneder i FOLFOX gruppen vs. Kontrollgruppen (8).

1.4.3 Plassering av pemigatinib i behandlingstilbudet

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal komparator i en metodevurdering som hovedregel være det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis legemidlet som vurderes tas i bruk (10).

Den aktuelle pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen har i dag flere aktuelle behandlingsmuligheter, herunder GemCap, GemOx, GemCis, FLIRI og ev. FOLFOX.

I klinisk praksis vil valg av behandling for den enkelte pasient avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsregime gitt i første linje, pasientens alder, allmenntilstand og komorbiditet. Den pivotale studien (FIGHT-202) inkluderte relativt unge pasienter (median alder 56 år) med god funksjonsstatus (95 % med ECOG 0-1) og liten grad av nyre- og leverdysfunksjon (>80 % hadde normal funksjon eller mild funksjonsnedsetting).

Legemiddelverket mener det ikke er entydig hvilket av de aktuelle aktive behandlingsalternativene som er mest benyttet i klinisk praksis. Tatt i betraktning pasientpopulasjonen i den pivotale kliniske studien, mener Legemiddelverket imidlertid at kombinasjonskjemoterapi utgjør det behandlingsalternativ som i hovedsak vil fortrenge dersom pemigatinib innføres. Per i dag utføres det ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2. For å identifisere de pasienter som kan ha nytte av pemigatinib, vil testing for endringer i FGFR2 måtte etableres i norske sykehus.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med kjemoterapi.

1.4.5 Behandling med kjemoterapi

Den aktuelle pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen har i dag flere aktuelle behandlingsmuligheter, herunder GemCap, GemOx, GemCis, FLIRI og evt. FOLFOX.

Disse kombinasjonsregimene er sammensatt av ulike typer av kjemoterapier med noe ulike virkningsmekanisme. Felles for alle, er at de stanser eller hemmer celledelingen hos kreftcellene og kreftcellene dør. Behandlingsregimene brukt i gallegangskreft har ikke spesifikt fått markedsføringstillatelse for behandling av denne kreftformen. Dosering og behandlingsvarighet vil derfor være iht. kliniske behandlingsprotokoller som kan variere mellom ulike behandlingssentre.

Bivirkninger oppstår da kjemoterapien ikke kun rammer kreftcellene, men også vil virke på normale celler. De forskjellige typene kjemoterapi kan gi ulike bivirkninger. De vanligste bivirkningene er gastrointestinale bivirkninger (kvalme, oppkast, diaré og mukositt), hematologiske bivirkninger (benmargsdepresjon), tretthet, håravfall og allergiske reaksjoner. Alvorlige bivirkninger kan inkludere febril nøytropeni/sepsis, kardiovaskulære- eller nevrologiske bivirkninger og alvorlige allergiske reaksjoner. Eventuelle bivirkninger vil som regel avta og bli borte noen uker etter avsluttet behandling.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

2.1.1 Primærstudien

Pemigatinib fikk innvilget betinget markedsføringstillatelse (MT) 29.03.2021.

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelsen for pemigatinib var en åpen, ukontrollert, multisenter, fase 2 studie med formål å undersøke klinisk effekt og sikkerhet av pemigatinib hos pasienter med avansert/metastatisk eller inoperabel FGFR2+ gallegangskreft etter minst en tidligere linje med systemisk behandling (FIGHT-202). Totalt 145 deltagerne ble fordelt på tre kohorter basert på tumor FGF/FGFR status målt ved et sentralt laboratorium. Kohort A (n=108) inkluderte pasienter med FGFR2 fusjoner eller rearrangeringer og utgjorde den primære effektpopulasjonen. Studien hadde ingen formell, pre-spesifisert statistisk hypotesetesting, men hadde styrke til å vise et nedre 95 % konfidensintervall (CI) for ORR på >15 %. Dette ble betraktet som terskelverdien for å definere studien som positiv.

Tabell 2 Oversikt over FIGHT-202 studien.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning / kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
FIGHT-202 (Incyte Corporation, 2018) Åpen, ukontrollert, fase 2 studie.	Pasienter med inoperabelt lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom som har mottatt minst en tidligere behandlingslinje. ECOG 0-2. Forventet livslengde minst 12 uker. Adekvat lever/nyrefunksjon. Kohort A (n=107): Pasienter med FGFR2 fusjoner eller rearrangering. Kohort B (n=20): Pasienter med andre FGF/FGFR endringer. Kohort C (n=18): Pasienter uten endringer i FGF/FGFR	Pemigatinib, 13,5 mg, oral administrering en gang per dag i sykler på 21 dager (2 ukers behandling etterfulgt av en ukes behandlingsopp hold). Behandlingen gis til dokumentert sykdomsprogres jon eller uakseptabel toksisitet.	Ukontrollert.	Kohort A: ORR per RECIST v1.1 evaluert av IRC.	DOR PFS DCR (CR+PR+SD) OS ORR per kohort (A+B, B, C) Sikkerhet og tolerabilitet PopPK

Forkortelser: ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, FGFR= fibroblast growth factor receptor, ORR =total respons rate, RECIST= Response evaluation criteria in solid tumors, IRC=uavhengig komitévurdering, DOR=responsvarighet, PFS= progresjonsfri overlevelse, DCR=sykdomskontroll rate, OS=total overlevelse, popPK=populasjons farmakokinetikk.

2.1.1.1 Pasientkarakteristika ved studiestart

I kohort A (n=108) var median alder 56 år (fra 26 til 77 år), 31,5 % var ≥65 år, 60,7 % var kvinner, 73,8 % kaukasier. De fleste (95,4 %) hadde ECOG status 0 (42,1 %) eller 1 (53,3 %), 83,2 % hadde normal nyrefunksjon eller mild nyrefunksjonsnedsetting og 93,5 % hadde normal leverfunksjon eller mild leverfunksjonsnedsetting. Totalt 82,2 % av pasientene hadde metastatisk sykdom, og 98,1 % hadde intrahepatisk sykdomslokalisasjon. Alle pasientene hadde minst 1 tidligere linje med systemisk behandling, 27,1 % hadde 2 tidligere behandlingslinjer og 12,1 % hadde 3 eller flere tidligere linjer.

Nittiseks prosent av pasientene hadde fått tidligere platinumbasert kjemoterapi, inkludert 76 % med tidligere GemCis. Totalt 35,5 % hadde gjennomgått kirurgi for gallegangskreften.

2.1.1.2 Effekresultater

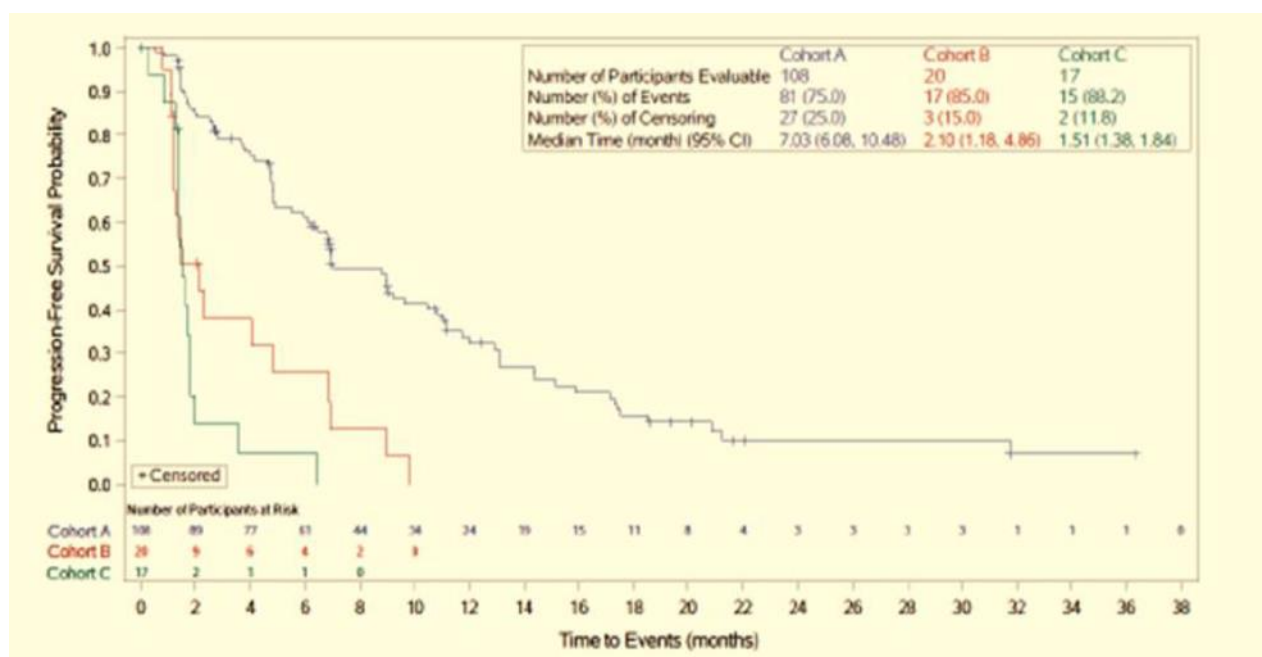
Den primære effektanalysen fra FIGHT-202 var basert på datakutt 22.03.2019. Under MT-prosedyren sendte Incyte Biosciences inn en oppdatert effektanalyse med datakutt 07.04.2020. Den oppdaterte analysen omfatter en ekstra pasient i Kohort A, som da inkluderer totalt 108 pasienter. Median oppfølgingstid ved oppdatert datakutt var 27,9 måneder for Kohort A. Studieresultater fra siste datakutt for Kohort A er presentert under.

Total responsrate (ORR, primærendepunkt) og respons varighet (DOR)

ORR (CR+PR) var 37 % (95 % CI: 27.94, 46.86) basert på bekreftede responser per uavhengig komitévurdering. Fire deltagere (3,7 %) hadde komplette responser (CR) og 36 deltagere (33,3 %) hadde partielle responser (PR). Median DOR var 8,08 måneder (95 % CI: 5.65, 13.14).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

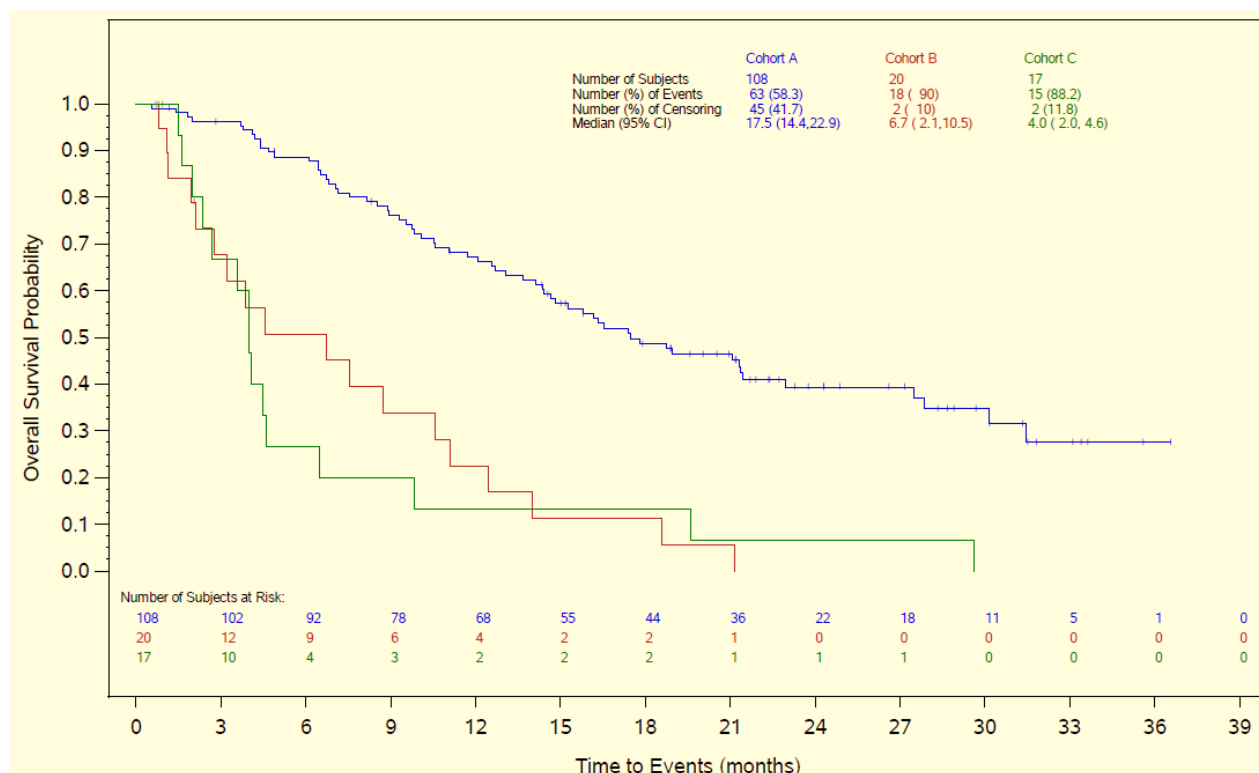
Median PFS var 7.03 måneder (95% CI: 6.08, 10.48). Av de 27 deltagerne (25.0%) som ble sensurert for PFS, var 12 pasienter sensurert pga pågående respons (n=8) eller stabil sykdom (n=4). Kaplan-Meier estimater for PFS ved 9 og 12 måneder var 46.1% og 32.3% (Figur 1).



Figur 1 Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på uavhengig komitévurdering iht. RECIST v. 1.1, i kohort A, B og C, datakutt 07.04.2020.

Overlevelse (OS)

Ved oppdatert datakutt var 45 deltagerer (41,7 %) i live og ble sensurert for OS. Median OS (ved 58,3 % av hendelsene) var 17,48 måneder (95 % CI: 14.42, 22.93). Kaplan-Meier estimater for 9- og 12-måneders OS var 76,1 % (95 % CI: 66.7, 83.2) og 67,3 % (95% CI: 57.4, 75.4) (Figur 2).



Figur 2 Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (OS) i kohort A, B og C, datakutt 07.04.2020.

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet var inkludert som et eksploratorisk endepunkt og målt med verktøyene EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BIL21. Resultatene var ikke presentert i den innsendte dokumentasjonen.

Behandlingsvarighet

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for pemigatinib i kohort A var 247,4 dager (standardavvik: 170.25), med median behandlinglengde på 219 dager (fra 7 til 730 dager). Median antall sykler var 10; omkring 20 % av pasientene fikk behandling i over 12 måneder, og kun 7,5 % av pasientene stod på behandling i >18 måneder. Gjennomsnittlig dose var 8,83 mg/dag (standardavvik: 1,4). Behandlingsavbrudd ble rapportert for 45,8 % av deltakerne og dosereduksjon forekom hos 12,4 %. Endelig dose av penigatinib (median) var 13,5 mg, og 76,6 % av pasientene hadde dette som sin endelige dose.

2.1.1.3 Bivirkninger

I løpet av studieperioden opplevde alle pasientene i Kohort A minst én bivirkning i forbindelse med behandling (treatment emergent adverse events), og 40,2 % opplevde minst én alvorlig bivirkning i forbindelse med behandling. Totalt 4,7 % av pasientene i Kohort A avsluttet behandlingen med pemigatinib på grunn av bivirkninger.

De vanligste bivirkningene var hyperfosfatemi (60,5 %), alopesi (49,7 %), diaré (46,9 %), negletoksisitet (44,9 %), fatigue (43,5 %), kvalme (41,5 %), dysgeusi (40,8 %), stomatitt (37,4 %), forstoppelse (36,7 %), munntørhet (34,0 %), tørre øyne (27,9 %), artralgi (25,9 %), hypofosfatemi (23,1 %), tørr hud (21,8 %) og palmar-plantar erytrodyssestesisyndrom (16,3 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var hyponatremi (2,0 %) og økt blodkreatinin (1,4 %). Ingen alvorlige bivirkninger førte til dosereduksjon av pemigatinib. Ett tilfelle med alvorlig bivirkning av hyponatremi (0,7 %) førte til doseringsavbrudd. Ett tilfelle med alvorlig bivirkning av økning i blod kreatinin (0,7 %) førte til seponering.

Alvorlige bivirkninger forbundet med øyesykdommer var netthinneløsning (0,7 %), ikke-arteriell iskemisk optisk nevropati (0,7 %) og retinal arterieokklusjon (0,7 %).

2.1.2 Pågående kliniske studier

- **FIGHT-202 (NCT02924376)**, den pivotale fase 2 studien. Finale studierapport: desember 2021. For beskrivelse se avsnitt 2.1.
- **FIGHT-302 (NCT03656536)**, en pågående åpen, randomisert, kontrollert fase 3 multisenter studie som vurderer effekten og sikkerheten av pemigatinib monoterapi mot GemCis i første linje behandling av pasienter med inoperabel eller avansert/metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2 rearrangering. Studien vil innrullere ca 434 deltakere. Resultatene forventes desember 2026.
- **FIGHT-101 (NCT02393248)**, er en pågående åpen, fase 1/2, doseeskaleringsstudie, som skal evaluere farmakokinetikk/farmakodynamikk, sikkerhet, tolerabilitet og preliminær effekt av pemigatinib i pasienter med refraktær avansert malignitet. Studien vil innrullere ca 280 deltakere med resultat i desember 2021.

2.1.3 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjonen for pemigatinib består av en ukontrollert, åpen, fase II studie (FIGHT-202), der kolangiokarsinompasienter fra 2. linje ble inkludert og fordelt på tre kohorter avhengig av FGFR status. Den godkjente indikasjonen omfatter kun de med FGFR2+ sykdom (kohort A, N=108), og utgjør dermed en liten subpopulasjon (10-16 %) av den totale kolangiokarsinom populasjonen i klinisk praksis. I Norge gjøres det ingen rutinemessig analyse av endringer i FGFR2, og det fins derfor ikke tilgjengelige data på

denne pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Heller ikke i litteraturen er det naturlige sykdomsforløpet for disse pasientene godt dokumentert. Publiserte data fra retrospektive studier (1-3) indikerer imidlertid at kolangiokarsinompasienter med endringer i FGFR kan ha et mer indolent sykdomsforløp og en fordelaktig prognose. I en retrospektiv registerstudie dokumenterte Jain et al (3) en forskjell i median OS på 17 måneder (37 måneder hos pasienter med FGFR endringer og 20 måneder hos pasienter uten endringer i FGFR, $P < .001$).

Pasientpopulasjonen i FIGHT-202 studien var forenelig med pasienter behandlet i sen linje, og majoriteten av pasientene (68,2 %) hadde avansert sykdomsstadium (stadium III eller IV). Sammenliknet med pasienter uten endringer i FGF/FGFR (kohort C), var pasientene i kohort A yngre (median alder 56 vs. 65), og hadde en høyere andel kvinner (60.7% vs. 44.4%) og en høyere andel intrahepatisk sykdomslokalisasjon (98.1% vs. 61.1%). Dette er i overensstemmelse med det som er rapportert i litteraturen (3), og indikerer at pasienter med FGFR2+ sykdom skiller seg i vesentlig utstrekning fra den totale kolangiokarsinom populasjonen, noe som vil kunne reflekteres i klinisk effektstørrelse. I likhet med majoriteten av studiepopulasjonen i FIGH-202 (60 %), var studien av Jain et al imidlertid gjennomført i USA, og data fra norske pasienter mangler. Det er derfor en viss usikkerhet knyttet til hvilken grad studiepopulasjonen er representativ for pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Videre innrullerte kohort A kun en pasient med ekstrahepatisk sykdomslokalisasjon, og behandlingseffekten hos disse pasientene er derfor usikker.

Studiepopulasjonen var selektert basert på ECOG-status (majoriteten hadde ECOG 0-1), forventet gjenværende levetid (minst 12 uker), komorbiditet og organfunksjon (pasienter med ukontrollert hjertesykdom ble ekskludert og majoriteten av pasientene hadde normal lever og nyrefunksjon eller mild funksjonsnedsetting). Den kliniske ekspertene som Legemiddelverket har konsultert bekrefter at dette i all utstrekning er i overensstemmelse med de pasienter som vil behandles i norsk klinisk praksis.

Pemigatinib ble i studien dosert i henhold til godkjent preparatomtale, og behandlingen ble gitt frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Legemiddelverket vurderer at behandlingsvarigheten av pemigatinib i FIGHT-202, i hovedsak gjenspeiler forventet bruk i norsk klinisk praksis.

Det primære utfallsmålet (ORR) er standard for ukontrollerte onkologistudier. I Kohort A var ORR 37 %, fire deltagere (3,7 %) hadde komplette responser og median respons varighet var 8 måneder. Kliniske eksperter legemiddelverket har konferert med anser denne effektstørrelsen som klinisk relevant for målpopulasjonen. Median PFS var 7 måneder og median OS var 17,5 måneder. Oppfølgingstiden for disse tid-til-hendelseendepunktene er imidlertid relativt kort, med en høy andel tidlig sensurering. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeliggjør tolkningen av disse endepunktene. Behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.

Pemigatinib er forbundet med en ikke-neglisjerbar sikkerhetsprofil, med en høy insidens av alvorlige bivirkninger. Primært ses metabolske, gastrointestinale eller hud/subkutane bivirkninger. Videre er det bekymringer knyttet til den manglende karakteriseringen av viktige bivirkninger som okulære hendelser og hyperfosfatemi. Nivået på bivirkninger ble av EMA vurdert som akseptabelt, men grunnet begrenset eksponeringstid og størrelse på populasjonen vil det være behov for ytterligere sikkerhetsdata (4).

3 LEGEMIDDELØKONOMI

3.1 ØKONOMISK ANALYSE

Basert på den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 247,4 dager observert i studie FIGHT-202 og antatt dosering (se kapittel 1.4.1), vil den gjennomsnittlige kostnaden for behandling med Pemazyre være NOK 1 213 442 per pasient (legemiddelpriser i maksimal AUP inkl. mva.).

Tabell 3 Gjennomsnittlig behandlingstkostnad per pasient og andre verdier brukt i beregningene

Pemazyre 13,5 mg (blisterpakning, 14 stk)	
Maksimal AUP (NOK)	103 000,30
Dosering	Den anbefalte dosen er 13,5 mg pemigatinib tatt én gang daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dager med behandlingsspause. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Gjennomsnittlig behandlingsvarighet (dager)	247,4 (4)
Lengde på behandlingssyklus (dager)	21
Antall sykler	11,78
Legemiddelkostnader per person (NOK)	1 213 442
Legemiddelkostnader per person per måned (NOK)	147 143

3.2 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. Beregningen presentert er et forenklet estimat og kostnadene av behandlingen som brukes i dagens praksis som blir fortrent er ikke tatt i betraktning i beregningene.

3.2.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Den kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at det vil være om lag 3-7 pasienter aktuelle for behandling med pemigatinib hvert år i Norge. Per i dag utføres det ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2. Kostnader for testing vil derfor tilkomme.

3.2.2 Budsjettvirkning

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pemigatinib ved andre eller senere linjes behandling av pasienter med FGFR2+ lokalt avansert eller metastatisk gallegangskreft vil være mellom om lag 3,6 millioner og 8,5 millioner NOK i år fem ved maksimal AUP.

Beregningen presentert under (Tabell 4) er et forenklet estimat. Kostnadene av behandlingen som brukes i dagens praksis som blir fortrent ved å innføre pemigatinib er ikke tatt i betraktning i beregningene ettersom de totale årlige kostnadene for kombinasjonsbehandling med kjemoterapi er lave og ikke vil utgjøre en betydelig forskjell. Til tross for dette bør man ta i betraktning at pemigatinib er et oralt

behandlingsalternativ og at kostnader knyttet til administrasjon og eventuelle ekstra sykehushesøk påløper ved kombinasjonsbehandling med kjemoterapi.

Tabell 4 De totale kostnadene for behandling med Pemazyre for år 1-5

Kostnader ved behandling med Pemazyre (NOK)	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
3 pasienter	3 640 325	3 640 325	3 640 325	3 640 325	3 640 325
7 pasienter	8 494 091	8 494 091	8 494 091	8 494 091	8 494 091

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Gallegangskreft er en sjelden krefttype med generelt dårlig prognose. FGFR2 fusjoner/rearrangering forekommer hos 10-16 % av pasientene og observeres nesten utelukkende hos de med intrahepatisk gallegangskreft. Hos disse pasientene er sykdomsforløpet mindre velkarakterisert. Publiserte data indikerer imidlertid at FGFR2+ pasienter er yngre, med en høyere andel kvinner. Videre er det i noen studier rapportert en bedre prognose hos disse pasientene, sammenliknet med de uten genendringer i FGFR2.

Behandlingsalternativene etter gjennomgått første linje systemisk terapi avhenger av flere faktorer, inkludert behandlingsregime gitt i tidligere linje, pasientens alder, allmenntilstand og komorbiditet. For pasienter i god allmenntilstand vil det i klinisk praksis primært gis ulike kombinasjonsregimer med kjemoterapi og Legemiddelverket mener kombinasjonskjemoterapi utgjør det behandlingsalternativ som i hovedsak vil fortrenkes dersom pemigatinib innføres.

Incyte Biosciences har i henhold til oppdatert oppdrag fra Bestillerforum og i samråd med Legemiddelverket levert dokumentasjon til en forenklet metodevurdering for pemigatinib ved den aktuelle indikasjonen. Dokumentasjonen består av en åpen, ukontrollert, multisenter, fase 2 studie i 108 FGFR2+ pasienter (FIGHT-202).

Pemigatinib gitt som monoterapi til pasienter fra 2. linje med FGFR2+ gallegangskreft ga en moderat andel respondere (ORR = 37 %), med forholdsvis god responsvarighet (median DOR = 8,08 måneder). Dette anses klinisk relevant i målpopulasjonen. Responsene antas oversettes i en effektgevinst også for PFS (median 7 måneder) og OS (median 17,5 måneder). Oppfølgingstiden for disse tid-til-hendelse-endepunktene er imidlertid relativt kort, med en høy andel tidlig sensurering. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet, ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeliggjør tolkningen av disse endepunktene. Legemiddelverket anser derfor at behandlingsnyttens primært er dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.

Pemigatinib er forbundet med en ikke-neglisjerbar sikkerhetsprofil, med en høy insidens av alvorlige bivirkninger. Primært ses metabolske, gastrointestinale eller hud/subkutane bivirkninger. Videre er det bekymringer knyttet til den manglende karakteriseringen av viktige bivirkninger som okulære hendelser og hyperfosfatemi. Nivået på bivirkninger ble av EMA vurdert som akseptabelt, men grunnet begrenset eksponeringstid og størrelse på populasjonen vil det være behov for ytterligere sikkerhetsdata.

Det pågår en fase III-studie (FIGHT-302) som sammenlikner pemigatinib mot GemCis i første linje til pasienter med inoperabelt eller metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2 fusjon/rearrangering (FGFR2+). Resultater fra denne studien ventes innen utgangen av 2026 og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje.

Grunnet sykdommens lave insidens, der indikasjonen kun omfatter en liten subpopulasjon (10-16 % av gallegangskreftene er FGFR2+), anslås det faktiske pasientgrunlaget til 3-7 pasienter per år.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pemigatinib ved andre eller senere linjes behandling av pasienter med FGFR2+ lokalt avansert eller metastatisk gallegangskreft vil være mellom om lag 3,6 millioner og 8,5 millioner NOK i år fem ved maksimal AUP. I tillegg vil det tilkomme utgifter til testing for endringer i FGFR2. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Innføring av pemigatinib i den aktuelle indikasjonen vil dermed ha begrensede budsjettkonsekvenser.

Statens legemiddelverk, 28-02-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Helga Olsen
Hana Mikami Salyga
Tove Ragna Reksten

REFERANSER

1. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45(8):1630-8.
2. Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One.* 2014;9(12):e115383.
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.
4. European Medicines Agency. Assessment Report: Pemazyre.
5. NGICG-HPB. Retningslinjer for kolangiokarsinomer. 2021 April.
6. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med.* 2016;32(6):395-400.
7. Mukkamalla SKR, Naseri HM, Kim BM, Katz SC, Armenio VA. Trends in Incidence and Factors Affecting Survival of Patients With Cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(4):370-6.
8. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(5):690-701.
9. European Medicines Agency. Preparatomtale Pemazyre. 2021.
10. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021 Oktober.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Incyte comment on the report *_D-pemazyre* (ID2020_059)

Text that Incyte suggests should be viewed as confidential

Incyte would like to suggest that all data that refer to the data cut defined as 07.04.2020 is blacked out. The results from this data cut have not yet been published (pages 19-20, marked with yellow).

SLV comment: Data from the 07.04.2020 data-cut has been published in the EPAR. Based on this, and as agreed by Incyte, the results will not be viewed as confidential in the report.

Comments on specific content in the report

Page 3, paragraph 4

There has been a debate if patients with FGFR2 altered disease are likely to have better overall survival than FGFR2 wild type. The Jain et al prevalence is used in the scenario analysis, to investigate the consequence if there were causality between FGFR2 altered disease and survival, by adjusting the hazard ratios. However, recent findings do challenge the prognostic factor of FGFR2.

A recent study presented at ASCO 2021¹ (attached) concluded that *FGFR2* status was not a significant predictor of OS.

This study adds to the discussion that there appears to be no statistical significance that patients with FGFR2 altered disease are likely to have better overall survival than FGFR2 wild type. Data investigating the efficacy of *chemotherapy* in the 2nd line setting for FGFR2 gene fusion patients is still limited. However, attached posters by Javle et al², and Bibeau et al³, investigate outcomes for patients receiving chemotherapy in 2nd line setting. Despite small numbers and with study limitations, the author conclude that “these retrospectively analyzed outcomes from second-line chemotherapy in patients with CCA and FGFR2 fusions were similar to those reported in the literature for all patients with CCA regardless of genomic status and remain dismal.”

Page 4, paragraph 3

Registry data from Sweden show that far from all patients receive antitumoral treatment for metastatic disease. Incyte also does not believe that all patients will be tested for FGFR-2 fusion, which also reduces the patient number that may be considered for treatment with Pemazyre. Incyte continues to claim that about 1-4 patients/year may be eligible for treatment with Pemazyre.

¹ Rachna T. Shroff et al. Natural history of patients (pts) with advanced cholangiocarcinoma (CCA) with FGFR2 gene fusion/rearrangement or wild-type (WT) FGFR2. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4089), 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4089.

² Javle M et al. A retrospective analysis of post second-line chemotherapy treatment outcomes for patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma and FGFR2 fusions. Presented at the ASCO 2020 virtual meeting, May 29-31, 2020, #4591.

³ Bibeau K et al. Progression-Free Survival in Patients With Cholangiocarcinoma With FGFR2 Fusions or Rearrangements: an Exploration of Response to Systemic Therapy. Presented at the American Society of Clinical Oncology – Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), San Francisco, January 23–25, 2020.

Page 4, paragraph 6

International and Norwegian guidelines do not recommend any specific treatment as there is no so-called "standard of care" for these patients. Typically, response to previous treatment and general condition decide if the patient might benefit from further treatment. However, it should be borne in mind that chemotherapy comes with toxicity and impact on patients' quality of life. This means that some patients are unable, or not motivated, to receive further treatment with chemotherapy. For these patients, active symptom care is offered. Pemigatinib has a different side effect profile and patients who cannot tolerate further treatment with chemotherapy may thus be offered pemigatinib, so active symptom relief is a suitable comparison option for these patients.

There seem to be major regional differences in how to treat these patients.

The documentation for capecitabine after first-line chemotherapy is rather limited. As commented before, there is not enough evidence to recommend any specific regime.

[In a systematic review including 23 studies (14 phase II clinical trials and 9 retrospective studies) with 761 patients with advanced biliary tract cancer, the efficacy of second-line chemotherapy was examined.⁷⁴³ There is insufficient evidence to recommend specific regimens for second-line therapy in this group of patients, and prospective randomized trials are needed.

⁷⁴³ Lamarca A, Hubner R A, David Ryder W, Valle J W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*, 2014; 25(12): 2328-2338.]

In dialogue with several experts, FOLFOX has been mentioned as an option for some patients with good general condition as second-line treatment. Since the ABC-06 study has recently been published, Incyte has performed a cost-effectiveness analysis comparing Pemazyre with active symptom relief + mFOLFOX as a complement to our already presented evaluation against active symptom relief alone, as Incyte still maintains that active symptom relief is a relevant comparator. The analysis vs. active symptom relief + mFOLFOX shows very similar results (slightly lower ICER) to the analysis vs. active symptom relief. Since NOMA has disqualified the ABC-06 study in the MAIC, we do not show those results.

Page 5, paragraph 2

Even though NoMA has not evaluated the cost-effectiveness analysis and the comparative effectiveness, we still wish to stress, that the number of QALYs lost in the comparison between Pemazyre treatment and active supportive care was 23.08 (based on the absolute shortfall method) and even if there are uncertainties in the relative effectiveness, we believe it would be fair to still address the comparison and the value of Pemazyre over existing treatment options.

Page 12, paragraph 4

We acknowledge that there are limitations with the availability of relevant studies with fully comparable patient populations.

However, with the very rare condition with no previous drugs with approved indication, the ABC-06 study is probably the best there is. Before the approval of Pemazyre, the knowledge of whether a patient was FGFR2 positive or not, did not inform the treatment decision and hence no testing was done. The FGFR2 population is simply not studied.

Page 15, paragraph 7

We believe this conclusion contradicts the discussion regarding number of likely patients in Norway. Unestablished testing routines is likely to suggest a lower number of treated patients.

Page 24, paragraph 5

We believe NoMAs assumption on number of treated patients per year is an overestimation and would welcome a more exhaustive discussion on how NOMA/the clinical expert conclude that 3-7 patients per year is more likely than 1-4, as Incyte suggest.

Page 26, paragraph 5

It would be fair to also discuss/compare the adverse events associated with Pemazyre treatment, to those associated with chemotherapy, as suggested being the relevant comparator.