

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Futibatinib
Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder
FGFR2-Rearrangement, nach mind. 1
Vorthherapie**

Berlin, den 23. September 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Futibatinib (Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mind. 1 Vortherapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1843,
Cholangiokarzinom

Auftrag: A24-66, Version 1.0, Stand: 26.08.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7699/2024-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Futibatinib_D-1064.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1064:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1090/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Daten	4
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Fazit	6
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Krebsleiden der Leber machen bei Frauen 1,3 %, und bei Männern 2,6 %, aller Krebserkrankungen in Deutschland aus (1).

In Deutschland wurden im Jahr 2021 etwa 9200 neue Fälle an bösartigen Tumoren der Leber diagnostiziert. Der Anteil von intrahepatischen Cholangiokarzinomen war 31 % (1).

Der konstitutive Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor(FGFR)-Signalweg kann die Proliferation und das Überleben maligner Zellen unterstützen. Futibatinib ist ein Tyrosinkinasehemmer, der FGFR 1, 2, 3 und 4 durch kovalente Bindung irreversibel hemmt (2).

FGFR2-Mutationen treten in bis zu 13–20 % der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom auf und sind dort Treiber der Onkogenese (3, 4).

Futibatinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Futibatinib

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

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Daten

Es existieren keine geeigneten randomisierten, kontrollierten Studien („randomized controlled trials“, RCT) zum Vergleich von Futibatinib mit der ZVT in der vorliegenden Indikation. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reicht Daten aus zwei einarmigen Studien ein:

FOENIX-CCA2 ist die zulassungsrelevante multinationale, multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase II mit Futibatinib bei Patientinnen und Patienten mit FGFR2-mutiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom (3).

FIGHT-202 ist die zulassungsrelevante multinationale, multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase II mit Pemigatinib bei Patientinnen und Patienten mit FGFR2-mutiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom (5, 6).

Dabei legt der pU einen naiven Vergleich und „Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)“-Analysen ohne Brückenkompator für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Futibatinib gegenüber Pemigatinib vor.

Diese Analysen sind ungeeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib.

Bei der niedrigen Inzidenz von FGFR2-mutierten Cholangiokarzinomen kann es schwierig sein, RCT zu realisieren; allerdings ist dies für die Feststellung des Zusatznutzens unabdingbar.

Eine randomisierte Studie zur Zweitlinientherapie von Krebs der Gallenwege (Folinsäure + 5-Fluoruracil + Oxaliplatin (FOLFOX) vs. aktive Symptomkontrolle) zeigte eine mäßige Verlängerung des Gesamtüberlebens („overall survival“, OS) im FOLFOX-Arm (7). Aus klinischer Sicht wäre dies ebenfalls eine geeignete Kontrolltherapie gewesen; FOLFOX wird in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Internistische Onkologie (ESMO) (8) und der aktuellen AWMF S3-Leitlinie (9) mit niedrigem Evidenzgrad als Zweitlinienoption aufgeführt. FOLFOX ist arzneimittelrechtlich für diese Indikation in Deutschland jedoch nicht zugelassen (10). Formal bleibt dann trotz des Fehlens kontrollierter Studien somit nur Pemigatinib als ZVT.

Es wird im Folgenden Bezug auf die Ergebnisse der Studie **FOE-NIX-CCA2** genommen (3, 11).

In die Studie wurden 103 Patientinnen und Patienten (56 % weiblich) mit einem medianen Alter von 58 Jahren und einem „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG)-Score von 0– 1 (guter Allgemeinzustand) eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten hatten bereits 1–3 Therapielinien erhalten, jedoch hatten nur fünf Patientinnen und Patienten Checkpoint-Inhibitoren erhalten, ohne Durvalumab (11), welches für die Erstlinie empfohlen wird (9).

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrare („objective response rate“, ORR).

Die mediane Therapiedauer betrug 9,1 Monate und die mediane Nachbeobachtung 17,1 Monate.

Von den 103 Patientinnen und Patienten hatten 43 (42 %) ein objektives Ansprechen, jedoch zeigte sich nur in einem Fall (1/103) ein komplettes Ansprechen. Die mediane Ansprechdauer war 9,7 Monate.

Das mediane progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS) war 9,0 Monate. Das mediane OS war 21,7 Monate.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperphosphatämie (85 %), Alopezie (33 %), Xerostomie (30 %), Diarrhö (28 %), Xerodermie (27 %) und Fatigue (25 %). Bei 30 % der Patientinnen und Patienten war die Hyperphosphatämie schwer. In zwei Fällen musste die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es wurden keine geeigneten Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Futibatinib eingereicht. Ein Zusatznutzen von Futibatinib ist somit nicht belegt.

RCT mit Futibatinib wären zur Bewertung des Zusatznutzens notwendig.

Allerdings belegen die eingereichten Daten die Wirksamkeit von Futibatinib in dieser Indikation. Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt wäre, dass Futibatinib nach einer Refraktärität des Tumors auf Pemigatinib noch wirksam sein könnte, also für diese Patientinnen und Patienten eine geeignete Folgetherapie darstellen könnte. Wegen der hohen Toxizität bedarf es jedoch einer engmaschigen Überwachung der Patientinnen und Patienten, insbesondere bezüglich des Serumphosphatspiegels.

Fazit

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, ist für Futibatinib ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2019/2020 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 11. September 2024). 14. Ausgabe, Berlin, Stand; 2023.
2. Taiho Pharma Netherlands B. V. Fachinformation „Lytgobi 4 mg Filmtabletten“; 2024.
3. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangio-carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388(3):228–39. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
4. Bekaii-Saab TS, Valle JW, van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol* 2020; 16(30):2385–99. doi: 10.2217/fon-2020-0429.
5. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro GM, Melisi D, Al Rajabi RM et al. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. *ESMO Open* 2024; 9(6):103488. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103488.
6. 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. *Lancet Oncol* 2020; 21(5):671–84. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
7. 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. *Lancet Oncol* 2021; 22(5):690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
8. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2):127–40. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530Ll_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-bili-aere-Karzinome_2024-09.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024). Langversion, Version 5.0, Stand: August; 2024.
10. medac. Fachinformation „5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung“. Stand: November; 2024.
11. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangio-carcinoma (Appendix). *N Engl J Med* 2023; 388(3):228–39. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.