

Underlag för beslut om subvention  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Pemazyre (pemigatinib)

## Utvärderad indikation

Pemazyre som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserat kolangiokarcinom, med fusion eller rearrangemang av fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2) som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling.

## FÖRSLAG TILL BESLUT

Bifall

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Pemazyre (pemigatinib), tabletter, ATC-kod: L01EN02.
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserat kolangiokarcinom, med fusion eller rearrangemang av fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2), som har utvecklats efter minst en tidigare linjes systemisk behandling.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Antal patienter som uppfyller kriterierna för behandling uppskattas till 10–20 per år. Företaget uppskattar att 7–10 patienter årligen kan komma att bli aktuella för behandling med Pemazyre. Vid fullskalig försäljning är förväntad omsättning [----] miljoner kronor per år. Företagets uppskattning av antal patienter anses rimlig.
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej
<b>Sista beslutsdag</b>	2024-10-07

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Pemazyre	9 mg	14 tabletter	65 120	66 420
Pemazyre	13,5 mg	14 tabletter	65 120	66 420
Pemazyre	4,5 mg	14 tabletter	65 120	66 420

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Margareta Heby PhD, överläkare i onkologi, Skånes onkologiska klinik, Skånes universitetssjukhus, Lund och Malmö. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	TLV bedömer att svårighetsgraden är mycket hög för det aktuella sjukdomstillståndet. Kolangiokarcinom är en ovanlig typ av cancer, prognosen är i regel mycket dålig, och tillståndet är förenat med påtagligt försämrad livskvalitet. Diagnosen ställs oftast först vid avancerad sjukdom där behandling främst blir palliativ. För patienter i Sverige för vilka medicinsk antitumoral behandling planeras rapporteras medianöverlevnaden vara runt ett år. Medicinsk antitumoral behandling består vanligen av kemoterapi med rapporterad blygsam effekt. Behovet av nya behandlingar är stort.
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	TLV bedömer, liksom företaget, att kombinationsbehandling med fluorouracil, oxaliplatin och kalciumfolinat (FOLFOX) utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Pemazyre. TLV anser även att enbart symtomlindrande behandling utgör jämförelsealternativ till Pemazyre.
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>Effekt och säkerhet av behandling med Pemazyre i monoterapi har utvärderats i fas II-studien FIGHT-202 där alla patienter fått samma behandling (n=147). Patienter inkluderade i studien har sena stadier av sjukdom och har erhållit minst en tidigare linjes systemisk behandling. Primärt effektmått i studien är responsfrekvens (objective response rate, ORR) för patienter där FGFR2 fusion/rearrangemang påvisats. Rapporterad ORR för patienter med FGFR2-fusionsgen/rearrangemang ligger på 37 procent (95% KI 27,5, 46,9) och medianvärdet för varaktighet av behandlings svar var 9 månader. Effektmåtten progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) ingick i FIGHT-202 som sekundära effektmått och var i median 7 respektive 17,5 månader (data var mogna). Effekt- och säkerhetsdata baserad på användning Pemazyre i klinisk vardag är i linje med resultat från FIGHT-202. Utifrån resultaten från FIGHT-202 och RWD-studier anser TLV att effekten av Pemazyre är kliniskt relevant.</p> <p>Eftersom FIGHT-202 är en enarmad studie har effekten av Pemazyre i förhållande till FOLFOX respektive enbart symtomlindrande behandling analyserats genom matchade justerade indirekta jämförelser (MAIC). Data för effekttjämförelser mot FOLFOX respektive symtomlindrande behandling har hämtats från en fas III-studie kallad ABC-06. Testning för genetiska förändringar av tumören ingick inte i studien ABC-06. Enligt företagets MAIC förelåg en bättre effekt av Pemazyre avseende progressionsfri- och total överlevnad vid jämförelsen mot FOLFOX respektive symtomlindrande behandling. TLV utgår från att Pemazyre har en effektfördel i den hälsoekonomiska analysen. Hur stor effektfördel FGFR2-riktad behandling har i förhållande till FOLFOX respektive symtomlindrande behandling är dock osäkert. Osäkerheten grundar sig i att relativ effekt utvärderats genom indirekta jämförelser. Studiepopulation i FIGHT-202 överlappar endast delvis med den i ABC-06. I analysen var det inte möjligt att utjämna för samtliga prognostiska faktorer, såsom tumörursprung och andel patienter med FGFR2-fusionsgen/rearrangemang.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	<p>TLV gör endast en hälsoekonomisk bedömning av Pemazyre jämfört med kemoterapi (FOLFOX). Samtliga patienter får symtomlindrande behandling. Effekten av att lägga till kemoterapi är liten, och kostnaderna för kemoterapi är låga. Resultatet förväntas därför bli likartat vid en hälsoekonomisk bedömning av Pemazyre mot enbart symtomlindrande behandling.</p> <p>Den hälsoekonomiska analysen är en kostnadseffektivitetsanalys i form av en partitioned survival modell med tre hälsotillstånd (progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och död).</p>
<b>Modellering av klinisk effekt</b>	<p>Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är PFS och OS och baseras på mogna data från studierna FIGHT-202 och ABC-06. I företagets grundscenario extrapoleras både PFS och OS för Pemazyre med parametrisk metod. Kontrollarmen (FOLFOX) modelleras med en hasardkvot (HR) baserad på resultat från den ovan beskrivna MAIC:en. De extrapolerade kurvorna kan inte överskrida överlevnaden i normalpopulationen.</p> <p>I TLV:s grundscenario modelleras total överlevnad i Pemazyre-armen med en annan extrapoleringsfördelning som innebär något lägre överlevnadsestimat än företagets antagande. Företagets MAIC är förenat med osäkerheter vilket bland annat grundar sig i att MAIC:en inte utjämnats för alla variabler av prognostiska betydelse eller effektmödderare. TLV anser att företagets modellering av kon-</p>

	<p>trollarmen riskerar att underskatta överlevnaden i patientpopulationen då överlevnaden antas vara lägre än ABC-studiens KM-data under en betydande tidsperiod. Total överlevnad i kontrollarmen extrapoleras i stället parametriskt, vilket resulterar i något högre överlevnadsestimat än i företags analys vilket stämmer bättre med TLV:s kliniska experts utlåtande.</p>
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>	<p>Hälsorelaterad livskvalitet uppmättes i studien FIGHT-202. Företaget har omvandlat data från ett cancerspecifikt livskvalitetsmått till EQ-5D med en publicerad algoritm. Företaget tillämpar tillståndsspecifika nyttovikter. Nyttovikterna åldersjusteras och nyttoföruster till följd av biverkningar beaktas. Nyttovikterna justeras inte i TLV:s grundscenario.</p>
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	<p>Det är främst läkemedelskostnaderna för behandling med Pemazyre som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. Behandlingskostnaden är cirka 94 000 kronor per månad vid rekommenderad dos.</p>
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</b>	<p>Den parameter som framför allt inverkar på resultatet är antagande om relativ effekt (skillnaden i total överlevnad). Beräkningen av relativ effekt har baserats på en indirekt jämförelse mot en oselektad patientgrupp (med okänd FGFR2-fusionsstatus). Jämförelsen kan resultera i en överskattning av Pemazyres effektfördel i förhållande till kemoterapi (FOLFOX) då studier visat att patienter med FGFR2-fusionen/rearrangemang har bättre prognos och överlevnad i jämförelse med hela patientgruppen med kolangiokarcinom. Av företaget framförs dock att FGFR2-status möjligen samvarierar med andra faktorer av prognostisk betydelse, så som ålder och kön, vilka det justerats för i MAIC. Vidare omfattar FIGHT-202 en betydande andel patienter som erhållit flera (≥2) linjers systemiska behandlingar. Patientgrupp i ABC-06 hade endast behandlats med en tidigare linje systemisk behandling. Antal tidigare behandlingslinjer har inte justerats för i MAIC:en.</p> <p>Givet underlaget är storleken på den prognostiska betydelsen av FGFR2-status eller graden av samvariation med de faktorer företaget matchat för i MAIC:en inte möjlig att fastställa och inverkan av detta på den relativa överlevnaden osäkert.</p>
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	<p>TLV:s resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på cirka 1,2 miljoner kronor vid behandling med Pemazyre jämfört med att patienter behandlas med kemoterapi. Skillnaden i totala kostnader är cirka 1,12 miljoner kronor och skillnaden antalet vunna QALYs är 0,95. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 1 och 1,7 miljoner kronor, och i merparten av analyserna är resultaten relativt robusta kring TLV:s grundscenario. Känslighetsanalysen som uppgår till 1,7 miljoner kronor baseras på ett antagande där TLV minskar skillnaden i relativ effekt (skillnad i total överlevnad) genom att justera upp förväntad överlevnad i kontrollarmen. TLV kan konstatera att med den nämnda justeringen så estimeras överlevnaden i kontrollarmen vara högre än den överlevnad från diagnos som har rapporterats för patienter aktuella för onkologisk behandling enligt nationella kvalitetsregister (år 2017–2022).</p>
<b>Sammanvägd bedömning</b>	<p>Kolangiokarcinom är en sällsynt cancerform. För patienter med lokalt avancerat eller metastaserat sjukdom bedöms svårighetsgraden vara mycket hög och behovet av nya behandlingar för patientgruppen är stort. Behandlingseffekten av aktuellt läkemedel bedöms vara av klinisk relevans för patientgruppen i fråga. TLV anser att Pemazyre kan förlänga överlevnad i en sjukdomsfas där behandling främst är palliativ. TLV bedömer att det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad per QALY än vad TLV vanligtvis gör för sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Pemazyre är rimliga. Ansökan föreslås därför bifallas.</p>

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kolangiokarcinom/gallgångscancer .....</b>	<b>1</b>
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet .....	2
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>2</b>
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism .....	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>4</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>5</b>
6.1	Kliniska studier .....	5
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	12
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>20</b>
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	20
7.2	Effektmått .....	20
7.2.1	Klinisk effekt .....	20
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet .....	23
7.3	Kostnader .....	23
7.3.1	Kostnader för läkemedlet .....	23
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande .....	24
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>26</b>
8.1	Företagets grundscenario.....	26
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario .....	26
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario .....	26
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser .....	26
8.2	TLV:s grundscenario .....	27
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	27
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	27
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser .....	27
8.2.4	Osäkerhet i resultaten .....	28
8.3	Samlad bedömning av resultaten .....	28
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>31</b>
9.1	Den etiska plattformen .....	31
9.2	Författningstext m.m. ....	31
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>32</b>
	<b>Bilagor.....</b>	<b>35</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	35
	Bilaga 2 - Observerad överlevnad för gallgångscancer, SweLiv.....	36
	Bilaga 3 - Indirekta jämförelser med kemoterapi .....	37

# 1 Företagets ansökan

---

Företaget ansöker om generell subvention. Företaget anför att det föreligger skäl för förhöjd betalningsvilja.

## 2 Kolangiokarcinom/gallgångscancer

---

Kolangiokarcinom/gallgångscancer är en ovanlig typ av cancer som utgår från epitelceller i gallgångarna [1, 2]. Cencern kan uppstå i gallgångar inuti levern (kallad intrahepatisk gallgångscancer/kolangiocellulär cancer) eller de yttre gallgångarna, perihilärt<sup>1</sup> eller distalt<sup>2</sup> (kallad extrahepatisk gallgångscancer). Om sjukdomen först upptäcks vid avancerat sjukdomsstadium kan det vara svårt att skilja på intrahepatisk och extrahepatisk gallgångscancer. Symtomen är beroende av tumörens läge och stadium; från inga symtom alls till illamående och kraftig viktnedgång, klåda, palpabel tumör och buksmärter. Tumörer i gallgångar kan orsaka kronisk gallstas och gulsot.<sup>3</sup> Majoriteten av patienter är över 65 år vid diagnos [3, 4]. Riskfaktorer är leversjukdom som orsakar kronisk inflammation i gallgångsepitel [1, 2].

Gallgångscancer är en sjukdom med hög genetisk heterogenitet där en mängd olika genetiska defekter kan förekomma [2, 5]. Genförändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor (FGFR)2-genen har visats kunna främja tumörgenes vid kolangiokarcinom [6-9]. Genavvikelser i FGFR2, i form av fusionsgen<sup>4</sup> eller genrearrangemang<sup>5</sup>, förekommer vanligen i den gallgångscancer som anatomiskt klassas som intrahepatisk. Andelen patienter med intrahepatisk gallgångscancer (iCCA) som rapporteras ha en FGFR2-fusionsgen eller genrearrangemang ligger runt 10 procent men kan variera [8, 10, 11]. Retrospektiva studier pekar på en något bättre överlevnad för patienter med fusion/rearrangemang av FGFR än patientgruppen med gallgångscancer i sin helhet [10, 12].

I Sverige drabbas årligen ungefär 2 personer per 100 000 av iCCA [3].<sup>6</sup> Kirurgi är den enda potentiellt botande behandlingen. Eftersom diagnos oftast först ställts vid avancerad sjukdom är det knappt 30 procent av patienterna med iCCA som är aktuella för kurativ kirurgi [1, 3]. Efter kurativt syftande kirurgi lever ungefär hälften efter fem år. Medicinsk onkologisk behandling planeras för 30 procent av iCCA patienterna [3]. Cytostatikabehandling är främst palliativ, men kan i enstaka fall resultera i uttalad tumörtillbakagång. För de patienter i Sverige som planeras för medicinsk antitumoral behandling rapporteras en medianöverlevnad vara runt ett år. För drygt 30 procent av patienterna rapporteras ingen planerad medicinsk antitumoral behandling. Medianöverlevnad då endast symtomlindrande palliation ges är kort [3, 4].

---

<sup>1</sup> Perihilär belägen gallgångscancer är lokaliserad i ett område från andra generationens gallgångar fram till förbindelsen med gallblåsans inmyning.

<sup>2</sup> Distalt belägen gallgångscancer är lokaliserad efter förbindelsen med gallblåsans inmyning till utflödet i tolvfinger-tarmen. Endast en andel av C24.0 inkluderas i SweLiv, då distal gallvägscancer registreras i pancreascancer-registret.

<sup>3</sup> Ett hinder (till exempel en cancertumör) i gallvägarna leder till ansamling av galla i blodet, och kan då leda till en gulfärgning av huden.

<sup>4</sup> Fusionsgen eller genfusion innebär att det skett en rekombination av två eller flera gener, vilket till exempel kan orsaka ändrad reglering, uttryck och aktivitet av de ingående generna.

<sup>5</sup> Genrearrangemang är ett vidare begrepp som även omfattar okända genfusionspartner eller gen utanför läsram (out of frame or out of strand with FGFR2).

<sup>6</sup> 206 fall av gallgångscancer i lever (ICD-10 C22.1, iCCA) rapporterades till det nationella kvalitetsregistret för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar (SweLiv) under 2022. Täckningsgrad för C22.1 mot cancerregistret 2022 var 92 procent. Åldersstandardiserad incidens för iCCA 2021 var 2/100 000 för män och 1,5/100 000 för kvinnor.

## 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Gallgångscancer är en ovanlig tumörsjukdom med låg överlevnad. Endast 10 procent rapporteras vara vid liv efter fem år, se bilaga 2 [3]. När sjukdomen blivit symtomgivande är den oftast inte botbar och cytostatikabehandling blir oftast palliativ. För patienter i Sverige med intrahepatisk gallgångscancer där medicinsk antitumoral behandling planerats som primär behandling rapporteras en relativ överlevnad efter ett år på cirka 40 procent, se bilaga 2 [3]. Vid endast symtomlindrande palliation rapporteras en relativ överlevnad efter ett år på cirka 15 procent [3, 4, 13].

Enligt TLV:s kliniska expert är behovet av nya effektiva behandlingsmöjligheter stort för patientgruppen. Behandlingsalternativen är få vid gallgångscancer och effekten av godkända läkemedel är modest. Vidare informerar TLV:s expert att många patienter med gallgångscancer får komplikationer med gallvägsstenoser och upprepade kolangiter som kan vara besvärliga att behandla.

### **TLV:s bedömning:**

Svårighetsgraden bedöms som mycket hög.<sup>7</sup> Tillståndet resulterar i påtaglig försämrad livskvalitet då sjukdomen bland annat medför oro för det livshotande tillståndet, smärta och obehag. Tillståndet saknar bot och leder till en mycket förtida död.

## 3 Läkemedlet

Läkemedlet Pemazyre innehåller den aktiva substansen pemigatinib [14, 15]. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) nytta/riskbedömning av Pemazyre utfärdades ett villkorat marknadsgodkännande för försäljning i hela EU den 26 mars 2021.<sup>8</sup> Pemazyre har sedan den 24 augusti 2018 särsläkemedelstatus vid behandling av kolangiokarcinom.

### 3.1 Indikation

Pemazyre som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserat kolangiokarcinom, med fusion eller rearrangemang av fibroblasttillväxtfaktorreceptor 2 (FGFR2) som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling.

### 3.2 Verkningsmekanism

Pemigatinib är en hämmare av FGFR 1, 2 och 3 [15]. Pemigatinib är en kinas-hämmare som hämmar FGFR-fosforylering och nedströms cellsignaleringsvägar. Ökad FGF/FGFR-signalering i tumörceller kan bland annat stimulera till tumörtillväxt och nybildande av blodkärl. FGFR2-fusioner/rearrangemang är den vanligaste FGFR-förändringen vid intrahepatiska kolangiokarcinom (cholangiocarcinoma, ICCA).

### 3.3 Dosering/administrering

FGFR 2-fusionspositivitetstatus måste vara känd innan behandling med Pemazyre påbörjas [15]. Rekommenderad oral dos av Pemazyre är 13,5 mg som tas en gång dagligen i 14 dagar, följt av 7 dagar behandlingsavbrott (21-dagarscykler). Behandlingen ska fortsätta så länge patienten inte uppvisar tecken på sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

<sup>7</sup> Vid bedömning av svårighetsgrad använder TLV en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög och mycket hög. TLV använde tidigare en tregradig skala vid bedömning av svårighetsgrad.

<sup>8</sup> Villkorat marknadsgodkännande för Pemazyre innebär att tidigare ansökan ska kompletteras med data om behandlingens effekt och säkerhet från FIGHT-202, final analys. Företaget förväntas även komplettera med data från en pågående randomiserad öppen fas III-studie, FIGHT-302 (NCT03656536), i vilken effekten av Pemazyre vs cisplatin-gemcitabin (första linjens systemiska behandling) jämförs hos patienter med FGFR2 fusion/rearrangemang. Resultat från FIGHT-302 förväntas mellan 2027–2028.

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående information är hämtad från det nationella vårdprogrammet för gallblåse- och gallvägscancer, version 1.1, 2019-09-10 [1].

Kirurgisk behandling vid gallgångscancer i leverhilus och intrahepatiskt är aktuellt för de patienter där tumören är regionalt begränsad och om tillräckligt mycket leverparenkym<sup>9</sup> med intakt blodförsörjning kan lämnas kvar. Eventuell underliggande leversjukdom kan påverka valet av behandling. Resektabilitet föreligger inte om tumören uppvisar radiologiska eller intraoperativa fynd som innebär spridning utanför lever/gallgång/regionala lymfkörtelstationer. Cytostatikabehandling vid icke-resektabel eller metastaserad gallgångscancer blir oftast palliativ, men kan i enstaka fall ge uttalad tumörtillbakagång [1, 2]. Förnyad bedömning av resektabilitet ska ske för de patienter som svarar bra på cytostatikabehandling.

Systemisk behandling i palliativt syfte vid gallgångscancer kan leda till förlängd överlevnad [1, 2]. Vid val av behandlingsregim måste aspekter som toxicitet kontra förväntad effekt vägas in. Det är patientens allmäntillstånd som avgör om patienten klarar av att få cytostatikabehandling. I det nationella vårdprogrammet uppges behandling med gemcitabin i kombination med platinaläkemedel, cisplatin eller oxaliplatin, som ett tänkbart behandlingsalternativ vid lokalavancerad eller metastaserad gallgångscancer som första linjens behandling [1, 2, 16]. Antitumöreffekt av cisplatin uppges vara aningen bättre, men då med en ökande risk för biverkningar. Immunterapi, i form av PD-(L)1-hämmare, kan läggas till behandlingen med gemcitabin och cisplatin [17]. Positiv rekommendation om användning från NT-rådet finns för PD-(L)1-hämmarna<sup>10</sup> Imfinzi (durvalumab) och Keytruda vid gallvägscancer.<sup>11</sup>

Oxaliplatin kan ersätta cisplatin vid oro för njurfunktionen [2]. Gemcitabin som monoterapi är ett alternativ för patienter där exempelvis det allmänna hälsotillståndet inte möjliggör kombinationsbehandling.

Systematisk översikt av studier indikerar att det finns patientgrupper som har nytta i form av förlängd överlevnad av andra linjens cytostatikabehandling [13]. Patienter som blir aktuella för andra linjens behandling är generellt sett de patienter som svarat bra och tålt första linjens behandling och fortfarande har tillräckligt god funktionsnivå/funktionsstatus [1, 2, 13, 18].<sup>12</sup> Enligt nationellt vårdprogram från 2019 finns ingen standardmässig andra linjens cytostatikabehandling för gallgångscancer. De cytostatikabehandlingar som visat aktivitet vid gallgångscancer, som gemcitabin, oxaliplatin, cisplatin, fluorouracil och en peroral fluorouracil-analog kapecitabin, kan användas som andra linjens behandling beroende på vad som givits primärt. Vid symptomgivande tumörmanifestation rekommenderas strålbehandling som generellt palliativ behandling.

I europeiska behandlingsriktlinjer från november 2022 rekommenderas kombinationen 5-fluorouracil–leucovorin–oxaliplatin (FOLFOX) efter första linjens behandling med gemcitabin-cisplatin (GemCis) till följd av resultat rapporterade från ABC-06 studien [2]. I ABC-06 studien observerades en liten OS-fördel (primärt effektmått) vid behandling med FOLFOX i jämförelse med enbart aktiv symtomkontroll. I europeiska behandlingsriktlinjerna rekommenderas behandling med målinriktade läkemedel i de fall relevanta genetiska förändringar identifierats.

<sup>9</sup> Parenkym är den vävnad som innehar organets funktion. Patienter som bedöms tekniskt resektabla med tillräcklig kvarvarande levervolym är kandidater för kurativ kirurgi.

<sup>10</sup> Hämmare av programmed death 1 (PD1) och programmed death-ligand 1 (PD-L1).

<sup>11</sup> Gallvägscancer omfattar även gallblåsecancer.

<sup>12</sup> Funktionsstatus/performance scores är en bedömning av patientens allmäntillstånd. Bedömning av patientens allmäntillstånd görs ofta enligt en skala 0–5 (WHO/ECOG) där 5 är död. ECOG score 0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG score 1 betyder att patienten inte klarar fysiskt ansträngande arbete men är helt uppegående. ECOG 4 innebär att patienten inte klarar egenvård. Patient är helt säng- eller rullstolsbunden.



## 5 Jämförelsealternativ

Företaget anser att kombinationen fluorouracil, oxaliplatin och kalciumfolinat (FOLFOX) utgör det relevanta jämförelsealternativet till Pemazyre. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ utifrån den information som finns tillgänglig i europeiska behandlingsriktlinjer samt utlåtande från klinisk expert verksam i Sverige. Företaget framför att det inte finns några tydliga nationella rekommendationer gällande behandling i andra linjen. Det saknas också relevanta behandlingsalternativ för många patienter med avancerat stadium av sjukdom som fallerat på tidigare behandling [1]. Företaget framför att då gallgångscancer har en låg prevalens är det vetenskapliga underlaget på området begränsat. Samtidigt har en fas-III studie från 2021 rapporterat resultat som stärker det vetenskapliga underlaget för att använda kombinationen av fluorouracil, oxaliplatin och kalciumfolinat (FOLFOX) som ny standard i andra linjen för patienter som progredierat efter behandling med gemcitabin i kombination med cisplatin i första linjens behandling.

### TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

TLV:s expert uppger att i första linjen är gemcitabin plus cisplatin (GemCis) standardbehandling. GemCis med tillägg av immunterapi används i vissa fall och gemcitabin i kombination med oxaliplatin (GemOx) kan användas vid kontraindikation för cisplatin. Vid svikt på första linjens behandling uppger TLV:s expert att analys av MMR-proteiner rekommenderas. Om patientens tumör har defekta mismatch repair proteiner (dMMR) rekommenderas behandling med pembrolizumab (om det inte givits i första linjen). Vid bevarat uttryck av MMR-proteiner (proficient MMR, pMMR) rekommenderas FOLFOX. TLV:s expert informerar att det är få tumörer som har dMMR och att FOLFOX därför är det vanligaste behandlingsalternativet i andra linjen. För de patienter som erhållit GemOx i första linjen uppges irinotekanbaserad<sup>13</sup> behandling vara ett alternativ. Fluorouracil i monoterapi kan också övervägas. TLV:s expert beskriver att patientens allmäntillstånd och tolerans av läkemedlen styr vilken behandling som erbjuds. För att man skall tolerera behandlingen krävs en funktionsnivå/funktionsstatus (ECOG PS) 0–1, i vissa fall ECOG 2 vid mildare behandling.

TLV konstaterar utifrån rådande kunskapsläge och konsultation med klinisk expert att FOLFOX är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. TLV:s kliniska expert uppger att FOLFOX används i klinisk praxis i Sverige. Resultat från fas-III studien ABC-06 stärker det vetenskapliga underlaget för att använda kombinationen FOLFOX i andra linjen. Även om behandlingsregim förefaller sakna godkänd indikation för den aktuella patientgruppen har den använts under en längre tid och är etablerade inom svensk klinisk praxis.

Behandlingsregimen FOLFOX har inte utvärderats av TLV. Då läkemedlen som ingår i behandlingsregimen finns tillgängliga som generika bedömer TLV att behandlingsregimen FOLFOX kan antas vara kostnadseffektiv.<sup>14</sup>

Biverkansprofil för Pemazyre är delvis annorlunda i jämförelse med kemoterapi och behandling med Pemazyre kan i vissa fall bli aktuellt för patienter med läkemedelsinducerad toxicitet associerad med kemoterapi. Om patienter har fått platinum (cisplatin eller oxaliplatin) i första linjen kan tidigare biverkningar, till exempel i form av neuropatier, göra att det inte blir aktuellt att ge oxaliplatin i andra linjen. Cytostatika har också en generell cellpåverkan och kan ofta

<sup>13</sup> Fluorouracil-Kalciumfolinat-Irinotekan

<sup>14</sup> Generika för fluorouracil och oxaliplatin finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel och upphandlade. Folsyra finns som generika inom läkemedelsförmånerna och ingår i periodens vara-systemet

medföra benmärgspåverkan. Patienter med läkemedelsinducerad toxicitet associerad med dagens kemoterapi ges symtomlindrande behandling.<sup>15</sup>

**TLV:s bedömning:** TLV anser, liksom företaget, att kombinationsbehandlingen FOLFOX utgör relevant jämförelsealternativ till Pemazyre. Behandling med FOLFOX är aktuellt i de fall oxaliplatin inte har använts i första behandlingslinjen och patienten har tillräckligt god funktionsstatus samt att det inte föreligger någon känd risk för platinuminducerade biverkningar av allvarligare grad.

Därutöver bedömer TLV att, för en del patienter, är enbart symtomlindrande behandling relevant jämförelsealternativ till Pemazyre. Biverkansprofilen för Pemazyre är delvis annorlunda mot kemoterapi och Pemazyre kan bli aktuellt för vissa patienter som inte förväntas tåla läkemedelsinducerad toxicitet associerad med kemoterapi.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Företagets underlag består av enarmad fas II-studien FIGHT-202 (NCT02924376) samt resultat från studier av Pemazyres användning och effekt i klinisk vardag (RWD-studier)[11, 19-23]. Det saknas kliniska studier som direkt jämför effekten av pemigatinib med relevanta jämförelsealternativ. Relativ effekt utvärderas av företaget genom matchade indirekt jämförelser (matching adjusted indirect comparison, MAIC).<sup>16</sup>

### 6.1 Kliniska studier

Villkorat europeiskt marknads godkännande för Pemazyre, med aktiva substansen pemigatinib, baseras i huvudsak på studien FIGHT-202. Vid EMA:s sammanvägda bedömning har även studieresultat från FIGHT-101 (NCT02393248) och FIGHT-102 (NCT03235570) vägts in.

Effekten av pemigatinib har utvärderats i en fas-II studie. Studien omfattar främst patienter (enrollerade 2017–2019) med bekräftad FGFR2-fusionsgen/rearrangemang (kohort A).<sup>17</sup> Studien inkluderar en mindre grupp patienter med andra genavvikelse i FGF/FGFR (kohort B) eller utan detekterade genavvikelse (vild typ) i FGF/FGFR (kohort C) som också behandlats med pemigatinib. Studien saknar kontrollgrupp. Företagets hälsoekonomiska analys för pemigatinib utgår från studieresultat från kohort A från datauttag med brytpunkt april 2020. Uppföljningstid i median för patienter vid brytpunkt för senaste datauttag, juli 2021, var 3,5 år (intervall: 19,9-52,2 månader).

<sup>15</sup> Symtomlindrande behandling/understödjande vård innebär i detta fall att i ett tidigt skede identifiera och behandla komplikationer relaterade till gallfunktion och cancersjukdom. Behandling kan exempelvis innefatta blodtransfusioner, gallvägsavlastning, palliativ strålbehandling, behandling med läkemedel mot smärta, illamående och infektion samt steroidläkemedel.

<sup>16</sup> Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs en justering (en typ av propensity score-viktning) för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna. Matching syftar till att utfallen av behandlingarna ska kunna jämföras hos mer likvärdiga studiepopulationer.

<sup>17</sup> Genfusionspartner till FGFR2 kan vara ett stort antal olika gener. Fusionsgen/rearrangemang av FGFR2 förekommer nästan uteslutande i den gallgångscancer som anatomiskt klassas som intrahepatisk. Uppskattad förekomst av genavvikelse i FGFR2 hos patienter med intrahepatisk gallgångscancer är runt 10 %.

Tabell 1. Sammanfattning av FIGHT-202 (datauttag med brytpunkt juli 2021).

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall kohort A
FIGHT-202 Abou-Alfa G.K. <i>et al.</i> 2020. och Vogel A. <i>et al.</i> 2024 [11, 22]	Öppen multicenter, icke-randomiserad och icke-kontrollerad studie	-	<p>Patienter (≥18 år) med lokalt avancerad/metastaserad/inoperabel kolangiokarcinom.</p> <p>Kohort A: FGFR2-fusionsgen eller rearrangemang n= 108</p> <p>Kohort B: FGF/FGFR avvikelse n= 20</p> <p>Kohort C: FGF/FGFR vild typ n= 18</p>	<p>Andel med ORR var 37 %. CR/PR var 3/34%. Responsduration var 9 månader i median.</p> <p>PFS och OS rapporterades för kohort var 7 respektive 17,5 månader i median.</p>

Förkortningar: FGF/FGFR= Fibroblasttillväxtfaktor/ Fibroblasttillväxtfaktorreceptor, ORR= objektiv responsfrekvens/svarsfrekvens (inkluderar komplett eller partiellt svar), DOR = varaktighet av behandlingssvar/responsduration/duration of response, PFS = progressionfri överlevnad, OS= total överlevnad

## Metod

FIGHT-202 utvärderar effekt och säkerhet av pemigatinib i monoterapi hos 146 vuxna patienter (62 män, 84 kvinnor) med histologiskt/cytologiskt bekräftad lokalt avancerad/metastaserad eller inoperabel kolangiokarcinom. För att identifiera och karakterisera relevant studiepopulation utfördes molekylär diagnostik av FGF/FGFR med FoundationOne (vilket innefattar moderna sekvenseringstekniker kallade Next Generation Sequencing (NGS)). Patienter rekryterades från kliniker i USA, Europa, Asien och Mellanöstern.

Studien består huvudsakligen av patienter med FGFR2-fusionsgen eller genrearrangemang (kohort A), se figur 1. Studien saknar kontrollgrupp, men omfattar även en mindre grupp med andra genavvikelser i FGF/FGFR (kohort B) samt patienter utan detekterade genavvikelser (vild typ) i FGF/FGFR (kohort C). Patienter inkluderade i studien har haft en mätbar sjukdom (enligt utvärderingskriterierna för solida tumörer [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST], version 1.1) och har tidigare uppvisat sjukdomsprogression efter minst en tidigare kemoterapibehandling.

Övriga tillämplade inklusionskriterier för studien är adekvat lever- och njurfunktion, prestationsförmåga och funktionsstatus 0–2 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) och en förväntad livslängd på minst 12 veckor. Patienter med CNS-metastasering ska ha en stabil sjukdom och får inte ha erhållit behandling med kortikosteroider fyra veckor innan studiens start.

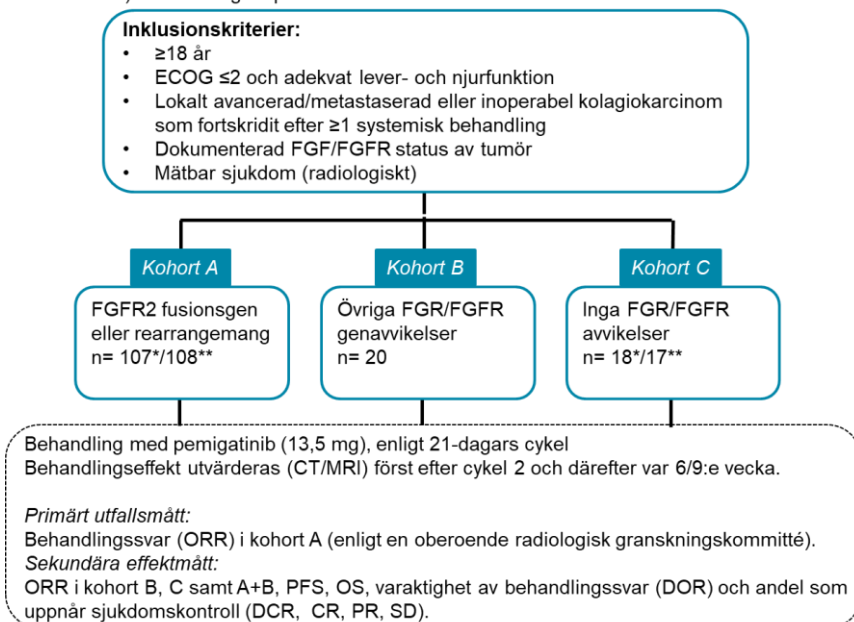
Exkluderade från studien är patienter med s-fosfat eller s-kalcium utanför normalt referensområde, ektopisk mineralisering i organ eller mjukdelsvävnad, viral hepatit (B/C), okontrollerad hjärtsjukdom, tidigare bekräftad HIV-infektion eller en bekräftad sjukdom som drabbar ögats nät- eller hornhinna. Patienter får tidigare inte heller ha erhållit behandling med FGFR-hämmare.

Första behandlingstillfälle med pemigatinib (13,5 mg) definieras som dag 1 (administrering enligt 21-dagars cykel beskriven i avsnitt 3.3). Behandling pågår till dokumenterad progression baserat på radiologiska fynd eller oacceptabel toxicitet. Tumörrespons utvärderades enligt gängse kriterier (RECIST, version 1.1) med hjälp av datortomografi (CT) eller magnetresonanstomografi (MRI). Utvärdering sker vecka 6 och vecka 12, och därefter var 9:e vecka.

De viktigaste effektmåtten var objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) och varaktighet av behandlingssvar (duration of response, DoR), enligt beslut av oberoende granskningskommitté (independent review committee, IRC) enligt utvärderingskriterierna vid solida tumörer (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) version 1.1.

### FIGHT-202 studie (pivotal studie)

- 1) DNA-sekvensering, next generation sequencing (NGS), FoundationOne diagnostisk tjänst
- 2) Screening av patienter



Förkortningar: CT= Datortomografi (computed tomography), MRI= Magnetisk resonanstomografi, DCR= sjukdomskontroll, CR= komplett svar, PR= partiellt svar, SD= stabil sjukdom, DOR= behandlingssvar, PFS= progressionsfri överlevnad, OS=, total överlevnad

Figur 1. Studieöversikt av inklusionskriterier och studiegrupper i FIGHT-202 studien. Totalt antal patienter screenade för FGF/FGFR fusionsgen/rearrangemang var 1206. Alla patienter inkluderade i studien behandlas med pemigatinib. FGR/FGFR-status och antal (n) patienter för respektive kohort. Primärt effektmått var övergripande behandlingssvar/ objektiv responsfrekvens (ORR) hos patient vars tumör bekräftas ha en FGFR2-fusionsgen/rearrangemang (kohort A). \*Brytpunkt för datainsamling mars 2019 och \*\*brytpunkt för datainsamling april 2020/juli 2021.

## Resultat

### Baslinjekarakteristika

Uppföljningstiden för kohort A var vid brytpunkt för datainsamling i juli 2021 i median 42,9 mån (intervall: 19,9, 52,2 månader). Median uppföljningstid för samtliga patienter i studien var 45,4 månader. Vid brytpunkt för datainsamling hade 145 (98,6 procent) avbrutit behandlingen. Vanligaste orsaken till avbruten behandling var sjukdomsprogression (71,4 procent).

Majoriteten av patienter var yngre än 65 år (69 procent) och hade gallgångscancer som klassificerats som intrahepatisk (90 procent), se tabell 2. Flertalet hade en funktionsstatus enligt ECOG vid baslinjen på 0 (41 procent) eller 1 (52 procent).

Studiegruppen med FGFR2-fusion/rearrangemang, kohort A, bestod av en högre andel kvinnor (61 procent), patienter yngre än 65 år (77 procent) och nästan uteslutande patienter med intrahepatisk gallgångscancer (99 procent). Medianåldern i kohort A var 56 år (intervall:26–77 år). 39 procent av patienterna har tidigare erhållit minst två systemiska behandlingar vid avancerat/metastaserad sjukdomsstadium. 36 procent av patienterna hade tidigare genomgått kirurgisk behandling.

Tabell 2. Demografi och baslinjekarakteristika för studiepopulationen i FIGHT-202.

Demografiska och kliniska karaktärstiska vid baslinjen	Kohort A n=108	Kohort B n=20	Kohort C n=17	Alla n=147
Ålder median/medel (min, max)	55,2/55,5 (26, 77) år	63/61,9	65/65,6	59/57,1 (26,78)
Åldersintervall (%)				
Andel <65 år	76,9	50,0	35,3	68,7
65 till <75 år	18,5	35,0	47,1	23,8
≥75 år	5	15	17,6	7,5
Kön (%)				
Man	38,9	45,0	58,8	42,2
Kvinna	61,1	55,0	41,2	57,8
Prestationsförmåga/funktionsstatus (ECOG) (%)				
0	42,6	35,0	35,3	40,8
1	52,8	50,0	47,1	51,7
2	4,6	15	17,6	7,5
Njurfunktion (%)				
Normal	39,8	30,0	35,3	38,1
Milt nedsatt	43,5	65,0	41,2	46,3
Måttligt nedsatt	16,7	5,0	17,6	15,0
Svårt nedsatt	0	0	5,9	0,7
Leverfunktion (%)				
Normal	44,4	65,0	76,5	51,0
Milt nedsatt	49,1	35,0	17,6	43,5
Måttligt nedsatt	6,6	0	5,9	5,4
Kolangiokarcinom anatomiskt läge (%)				
Intrahepatisk	99,1	65,0	58,8	89,8
Extrahepatisk	0,9	20,0	41,2	8,2
Annan	0	15,0	0	2,0
Tid sedan diagnos, median/medel (min, max) år	1,33/1,61 (0,2, 11,1)	0,73/1,01	0,99/1,58	1,12/1,52
TNM M klassificering				
M0	14,8	0	5,9	12,2
M1	82,4	100	94,1	85,7
MX	0,9	0	0	0,7
Information saknas	1,9	0	0	1,4
Tidigare erhållit systemisk behandling	100%	100%	100%	100%
Antal tidigare behandlingslinjer vid metastaserad/avancerad sjukdom (n)				
1	60,2	60,0	64,7	60,5
2	27,8	35,0	11,8	26,5
≥3	12,0	5,0	23,5	12,9
Tidigare strålbehandling (%)				
Ja	26,9	15,0	29,4	25,2
Nej	73,1	85,0	70,6	74,8
Tidigare genomgått kirurgi pga. cancer (%)				
Ja	35,1	30,0	23,5	32,7
Nej	64,8	70,0	76,5	67,3

### Genetiska FGF/FGFR-avvikelser

Fler än 50 olika FGFR2-fusionsgener/rearrangemang identifierades i kohort A. Genen BICC1<sup>18</sup> var den mest frekventa detekterade fusionspartner till FGFR2 (29 procent, n=31). Kohort B, med övriga fibroblast tillväxtfaktor (FGF)/FGFR-genavvikelser, bestod av patienter vars tumör bekräftats ha en FGFR2- punktmutation eller flera genkopior (genamplifiering) av en annan gen tillhörande FGF-genfamiljen.

### Tumörrespons

Primärt effektmått i studien var ORR för patienter med FGFR2-fusionsgen/rearrangemang (kohort A). ORR i kohort B/C var sekundära effektmått. För att bedöma ORR uppskattas total tumörbörda före behandlingsstart. ORR definieras som andelen patienter vars tumörlesjoner

<sup>18</sup> BICC1 är namnet på en gen som kodar för BicC Family RNA Binding Protein 1.

har minskat i storlek med minst 30 procent (partiell respons, PR)<sup>19</sup> eller helt försvunnit (komplett respons, CR). Behandlingsvar har utvärderats av en oberoende granskningskommitté (IRC). Vid databrytpunkt juli 2021 var ORR för kohort A 37 procent (95% KI: 27,9, 46,9). Tid till behandlingssvar var 2,7 månader i median (intervall: 0,7, 16,6 månader). Tabell 3 innehåller observerade behandlingssvar för patienter i kohort A/B/C.

### *Sjukdomskontroll och responsduration (DoR)*

Andelen patienter med sjukdomskontroll, ett mått som även inkluderar patienter som definierats ha en stabil sjukdom, var 82 procent vid senaste databrytpunkt. Hos de patienter som svarat på behandlingen (n=40) varade behandlingseffekt i 9,1 månader i median (95 % KI: 6, 14,5) vid senaste databrytpunkt.

Tabell 3. Tumörrespons, PFS och OS vid behandling med pemigatinib uppmätt i FIGHT-202 [12, 22, 23].

Variabel	Kohort A n=108		Kohort B n=20 FGF/FGFR gen- avvikelser mars 2019	Kohort C n=17 vildtyp FGF/FGFR mars 2019
	FGFR2-fusion/rearrangemang april 2020	juli 2021		
ORR % (KI95)	37,0 (27,9, 46,9)	37,0 (27,9, 46,9)	0	0
Behandlingssvar n (%)				
Komplett respons (CR)	4 (3,7)	3 (2,8)	0	0
Partiell respons (PR)	36 (33,3)	37 (34,3)	0	0
Stabil sjukdom (SD) <sup>20</sup>	49 (45,4)	49 (45,4)	8 (40,0)	4 (22,2)
Sjukdomsprogress (PD) <sup>21</sup>	16 (14,8)	16 (14,8)	7 (35,0)	11 (61,1)
Ej värderbara	3 (2,8)	3 (2,8)	5 (25,0)	3 (16,7)
Andel patienter med sjukdomskontroll (%)	82,4	82,4	40,0	22,2
Responsduration (DoR) mån median, (95%KI)	8,1 (5,7-13,1)	9,1 (6, 14,5)	-	-
PFS mån, median (95%KI)	7,0 (6,1-10,5)	7,0 (6,1, 10,5)	2,1 (1,2-4,9)	1,5 (1,4-1,9)
OS mån, median (95%KI)	17,5 (14,4-23,0)	17,5 (14,4, 22,9)	6,7 (2,1-10,6)	4,0 (2,3-6,5)
Behandlingsduration, median mån (intervall)	7,2 (0,2-36,5)	7,2 (0,2,-51,1)	1,4 (0,2-12,9)	1,2 (0,2-4,7)

Median uppföljningstid i FIGHT-202 vid databrytpunkt mars 2019 kohort A: 15, 4 (intervall: 9,3, 19,0) månader.

Median uppföljningstid vid databrytpunkt april 2020 kohort A: 27,9 (intervall: 4,9, 37,2) månader.

Median uppföljningstid vid databrytpunkt juli 2021 kohort A: 42,9 (intervall: 19,9, 52,2) månader.

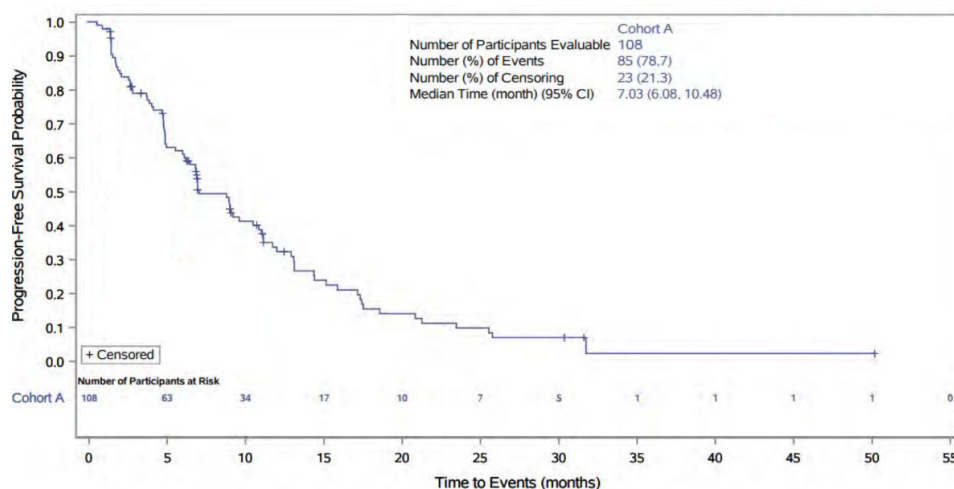
### *Progressionsfri överlevnad (PFS)*

PFS definierades som tid från första behandlingstillfälle med pemigatinib fram till och med dokumenterad progression eller död. PFS för kohort A var i median 7 månader. PFS för Kohort A/B och C visas i tabell 3 och figur 2.

<sup>19</sup> Partiell respons (PR) innebär minst 30% minskning av summan av diametern av mätbara lesioner jämfört med före start av behandling.

<sup>20</sup> Stabil sjukdom (SD) innebär en minskning eller ökning som är för liten för att anses vara PR eller PD. 49 patienter i  $\geq 39$  dagar.

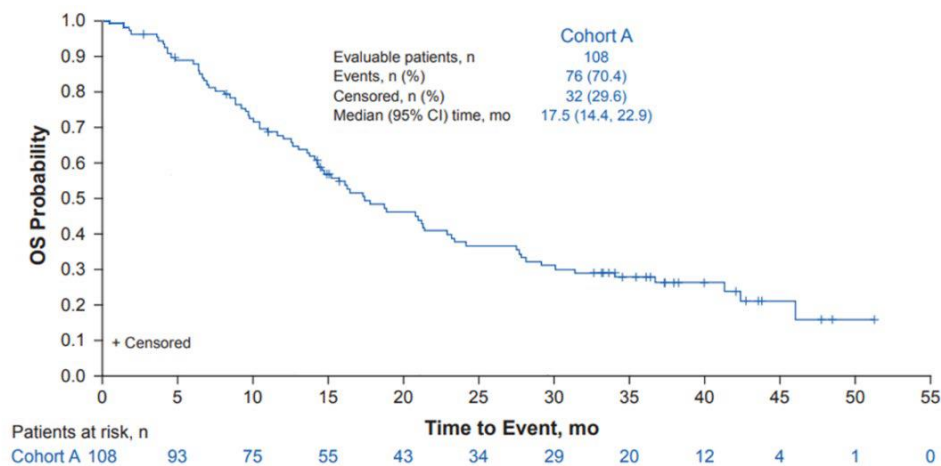
<sup>21</sup> Sjukdomsprogress (PD) är minst 20 procent ökning av diametern av mätbara lesioner jämfört med före start av behandling. Det måste också föreligga en absolut ökning på 5 mm. Tillkomsten av nya lesioner är också progress.



Figur 2. Kaplan Meierkurvor för PFS (IRC) över tid (månader) för pemigatinib. Brytpunkt för datainsamling juli 2021. Vid 24 månader var cirka 8 procent progressionsfria. Majoriteten av patienter avbröt behandlingen på grund av progression. I grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

### Total överlevnad (OS)

OS definierades som tid från första behandlingstillfälle med pemigatinib till död. Vid uppdaterad analys med databrytpunkt juli 2021 var 32 (29,6 procent) studiedeltagare i kohort A vid liv och censurerade vid tidpunkt för senaste uppföljningstillfälle. OS var i median 17,5 mån. Median uppföljningstid i studien var 49,2 månader. OS för kohort A/B/C beskrivs i tabell 3 och figur 3.



Figur 3. Kaplan Meierkurvor för OS över tid (månader) för pemigatinib. Brytpunkt för datainsamling juli 2021. Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon.

### Biverkningar

För det stora flertalet (94,4 procent) av studiedeltagarna i FIGHT-202 kohort A rapporterades minst en trolig behandlingsrelaterad biverkan. Sju patienter i kohort A (6,5 procent) avbröt behandlingen på grund av uppkomna biverkningar. För hela studien (n=147) var det totalt 15 patienter (10,2 procent) som avbröt behandling på grund av uppkomna biverkningar. Andelen pemigatinib-behandlade patienter i kohort A som på grund av biverkningar justerat dos var 15,7 procent. Tillfälligt dosavbrott skedde hos 44,4 procent av patienterna.

Vanligast rapporterade biverkningar i FIGHT-202 (Kohort A-C, n=147) vid behandling med pemigatinib var höga fosfatnivåer i blodet (58,5 procent), håravfall (49,7 procent), diarré (47,6 procent), trötthet (43,5 procent), illamående (41,5 procent), stomatit (inflammation i munslimhinnan) (38,1 procent), förstoppning (36,7 procent), dysgeusi/smakstörningar (36,1 procent), minskad aptit och torr mun (34 procent). De flesta biverkningar var av grad 1-2.

För 101/147 (68,7 procent) rapporterades biverkningar av grad  $\geq 3$ . Vanligast rapporterade biverkningar av grad  $\geq 3$  var låga fosfatnivåer (14,3 procent), stomatit (6,8 procent), ledvärk/ artralgi (6,1 procent), buksmärter (5,4 procent), hyponatremi (brist på natrium i blodet) (5,4 procent) och trötthet (5,4 procent). Sex patienter som rapporterats ha allvarliga biverkningar avled (4,1 procent).

Även ögonbiverkningar i form av exudativ näthinneavlossning (4,8 procent) har rapporterats i FIGHT-202 (n=147), de flesta var av grad 1–2. Omfattande näthinneavlossning rapporterades hos en patient (0,7 procent). Ögonbiverkningar har också rapporterats som biverkan i andra kliniska studier med FGFR-hämmare. På grund av observerade ögonbiverkningar rekommenderas att alla patienter ska genomgå en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas och därefter varannan månad under de första sex månaderna av behandling, och därefter var tredje månad eller omedelbart om synsymtom uppstår under resterande behandlingstiden.

Hyperfosfatemi utvecklades vanligen under de första två veckorna på behandling och är förväntat effekt av pemigatinib till följd av FGFR-hämning [15, 24, 25]. Långvarig hyperfosfatemi kan bland annat orsaka minskade kalciumnivåer i blodet, mineralisering av mjukvävnad, muskelkramper och arytmier. Rekommendationer för hantering av hyperfosfatemi inkluderar fosfatfattig kost, fosfatsänkande behandling och dosjustering av pemigatinib.



## 6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

### Indirekta jämförelser för skattning av relativ effekt

Effektdata för pemigatinib baseras på en enkelarmad studie. Eftersom det saknas direkt jämförande studier av pemigatinib och relevanta jämförelsealternativ (kemoterapi plus symtomlindrande behandling eller enbart symtomlindrande behandling) har relativ effekt utvärderats genom indirekt jämförelse (indirect treatment comparison, ITC). Inför ITC gjordes systematiska litteratursökningar för att identifiera studier där jämförelsealternativen ingått. Kriterier vid litteratursökning var:

- Studien omfattar minst 20 patienter
- Tillgängliga Kaplan-Meierkurvor för OS och PFS
- Andel patienter med funktionsstatus enligt ECOG 0–1 minst 80 procent
- Omfattar en stor andel patienter med intrahepatisk gallgångscancer (iCCA)
- Behandling erhållen representerar standardbehandling/klinisk praxis

Utifrån satta kriterier ansågs studien ABC-06 främst vara lämpad för ITC. ABC-06 (NCT-01926236), en öppen randomiserad fas III-studie, har jämfört effekten av FOLFOX<sup>22</sup> i kombination med aktiv symtomlindrande behandling (ASC) mot endast ASC vid behandling av gallvägscancer (engelska "Biliary Tract Cancer; BTC")<sup>23</sup> [13]. Patienter i Storbritannien med histologiskt/cytologiskt bekräftad sjukdom enrullerades i studien mellan 2014 och 2018. Randomisering (i förhållande 1:1) skedde till behandlingsgrupper. Primärt effektmått i studien var total överlevnad. Studien är avslutad.

Företaget har i underlaget inkluderat resultat från ITC:s där pemigatinib jämförts med andra kemoterapier/studier, se bilaga 3. Eftersom FIGHT-202 saknar kontrollgrupp är förankrade jämförelser inte möjliga. Företaget har utfört oförankrade matchade justerade indirekt jämförelser (unanchored matching adjusted indirect comparisons, MAIC).<sup>24</sup> Data från enskilda patienter i FIGHT-202 har viktats för att bättre matcha de baslinjekarakteristika som rapporterats för patientpopulationen i jämförelsestudier. Prognostiska och/eller effektpåverkande variabler som justerats för är ECOG, kön, ålder och albuminnivåer i blodet. Individnivådata har hämtats från kohort A i FIGHT-202 (datauttag med brytpunkt april 2020). För jämförelsealternativ används aggregerade data. Efter matchning enligt propensity score-viktning med logistisk regression jämförs effektmått mellan studierna och hasardkvoter estimeras.

### *ITC med ABC-06*

ABC-06 har jämfört effekten av viss kemoterapi (FOLFOX) i kombination med symtomlindrande behandling (active symptom control, ASC, n=81) jämfört med enbart symtomlindrande behandling (ASC, n=81) som andra linjens behandling för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad gallvägscancer [13]. Skillnaderna i studiedesignen mellan FIGHT-202 och ABC-06 innebär att studiepopulationerna inte är helt överlappande. Baslinjekarakteristika för patientpopulation i ABC-06 beskrivs i tabell 4.

<sup>22</sup> oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, L-folinic acid 175 mg [eller folinic acid 350 mg], fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> [bolus], och fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under 46 timmar). Behandling med FOLFOX pågick i maximalt 12 cykler (6 månader). Median antal cykler av FOLFOX var 5.

<sup>23</sup> BTC är ett samlingsnamn för följande cancerformer: Intrahepatisk gallgångscancer (engelska "intrahepatic cholangiocarcinoma") 2-Extrahepatisk gallgångscancer (engelska "extrahepatic cholangiocarcinoma") 3- Gallblåsecancer (engelska "gallbladder carcinoma")

<sup>24</sup> Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs en justering (en typ av propensity score-viktning) för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna.

Tabell 4. Demografi och baslinjekarakteristika för studiepopulationen i ABC-06 vs FIGHT-202.

Demografiska och kliniska karaktäristika	FOLFOX+ASC n=81	ASC n=81	Kohort A n=108
Ålder median år (min, max)	65 (26,84)	65 (26, 81)	55 (26, 77)
Andel män (%)	53	46	39
Andel kvinnor (%)	47	54	61
ECOG (%)			
0	31	35	43
1	68	64	53
2 /information ej tillgänglig	- /1	- / 1	5/-
Andel med albuminnivåer $\geq$ 35 g/L (%)	77	74	79
Tumörursprung/anatomiskt läge (%)			
intrahepatisk	42	47	99
Extrahepatisk	32	23	1
Gallblåsa	21	21	0
Annan/ampulla	5	9	0
Andel med metastaser (%)	83	81	83
En tidigare systemisk behandling (%)	100	100	60
$\geq$ 2 tidigare systemiska behandlingar (%)	0	0	40
Tidigare genomgått kirurgi (%)	42	47	35

Samtliga patienter i ABC-06 hade erhållit behandling med gemcitabin + cisplatin i 1:a linjen<sup>25</sup> och tumörspecifikt genuttryck<sup>26</sup> har inte undersökts inom studien (oselekterad population). Patienter som erhållit annan systemisk behandling eller som fått flera linjers kemoterapi var exkluderade i ABC-06. 39 procent av patienterna i FIGHT-202 hade erhållit minst två tidigare systemiska behandlingar. Ålder i median för patienter i ABC-06 och FIGHT-202 (kohort A) var 65 år respektive 55 år. Andelen patienter i ABC-06 med gallblåsecancer var cirka 20 procent och andelen patienter med intrahepatisk gallgångscancer var 42–47 procent beroende på behandlingsgrupp. FIGHT-202 bestod till 98 procent av patienter diagnostiserade med intrahepatisk gallgångscancer. Skillnader i patientpopulationer, avseende andelen patienter med intrahepatisk gallgångscancer, har inte gått att utjämna i MAIC.

Utöver att FGFR2-fusion/rearrangemang påverkar behandlingseffekten av pemigatinib, har det rapporterats att FGFR2-status är prognostiskt gynnsam med avseende på OS vid gallgångscancer [10]. Andelen patienter vars tumör uttrycker FGFR2-fusion/rearrangemang har inte gått att utjämna genom i MAIC. FIGHT-202 kohort A består enbart av patienter där förekomst av FGFR2-fusion/rearrangemang påvisats. Analys av FGFR2-fusion/rearrangemang i tumörprover gjordes inte rutinmässigt vid genomförandet av ABC-06 och andel patienter med FGFR2-avvikelse är okänd i studien. Effektdata från ABC-06 presenteras i tabell 5. PFS för patienter som enbart fått ASC har inte rapporterats i studien. Median uppföljnings var 21,7 månader (intervall 17,2, 30,8 månader). Rapporterade ORR för FOLFOX+ASC var 5 procent (4/81). 78/81 patienter randomiserade till FOLFOX+ASC hade progredierat eller avlidit vid tidpunkten för analysen. 141/162 erhöll ingen efterföljande behandling/3:e linje. Vid brytpunkt för datainsamling hade 150/162 avlidit.

Tabell 5. PFS och OS vid symptomlindrande behandling respektive FOLFOX.

Patienter uppdelade utifrån Tumörursprung	Total överlevnad (OS)				Progressionsfri överlevnad (PFS)	
	ASC		FOLFOX+ASC		FOLFOX+ASC	
	n	Median månader (95% KI)	n	Median månader (95% KI)	n	Median månader (95% KI)
Intrahepatisk	38	5,2 (3,7, 5,8)	34	5,7 (4,1, 7,4)	34	3,3 (2,5, 5,2)
Extrahepatisk	19	5,4 (3,9, 6,3)	26	6,2 (4,0, 7,9)	26	4,0 (2,9, 5,9)
Gallblåsecancer	17	4,6 (2,2, 6,8)	17	5,1 (2,5, 14, 6)	17	3,9 (2,4, 6,2)
Ampulär <sup>27</sup>	7	7,2 (3,6, NE)	4	10,4 (9,8, NE)	4	6,4 (4,1, NE)
<b>Samtliga patienter (ITT)</b>	<b>81</b>	<b>5,3 (4,1, 5,8)</b>	<b>81</b>	<b>6,2 (5,4, 7,6)</b>	<b>81</b>	<b>4,0 (3,2, 5,0)</b>
<b>HR</b>	<b>0,69 (95%KI 0,5, 0,97)</b>					
	<b>p=0,031</b>					

NE= not estimated

<sup>25</sup> Behandlingsduration i median vid behandling i första linjen (GemCis) var 5 månader. Cirka 10 procent erhöll GemCis  $\geq$  6 månader.

<sup>26</sup> Resultat från eventuell RNA/DNA-sekvensering är inte tillgänglig

<sup>27</sup> Ampulär (engelska "Ampull") är den gemensamma mynningen för gallgången och pankreasgången.

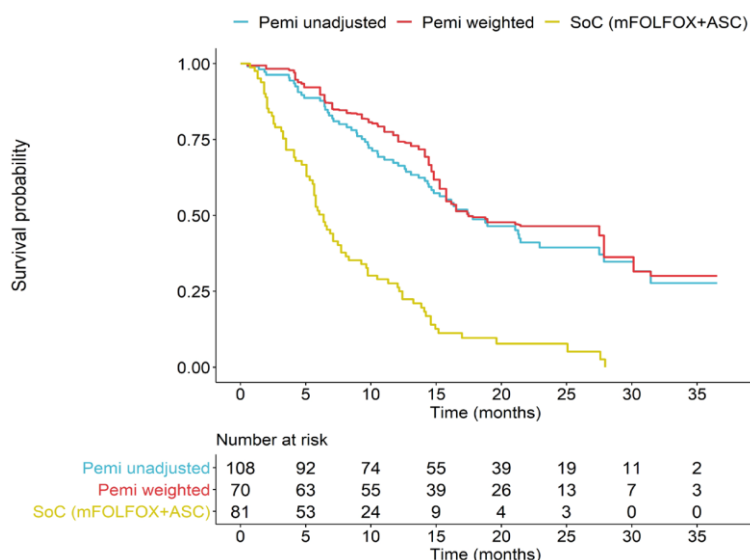
Indirekta jämförelser tyder på en relativ behandlingseffekt till fördel för pemigatinib. Resultat av justerade indirekta jämförelser (unanchored MAIC) av studieresultat från FIGHT-202 och ABC-06 ger en hasardkvot på 0,210 (95% KI 0,153, 0,287) för OS vid jämförelse mot ASC och 0,240 (95% KI 0,169, 0,332) vid jämförelse mot FOLFOX + ASC. Resultat av indirekta jämförelse avseende PFS vid jämförelse pemigatinib mot FOLFOX + ASC ger en hasardkvot på 0,436 (95% KI 0,327, 0,577), se tabell 6.

Tabell 6. Hasardkvoter för PFS och OS före respektive efter viktning.

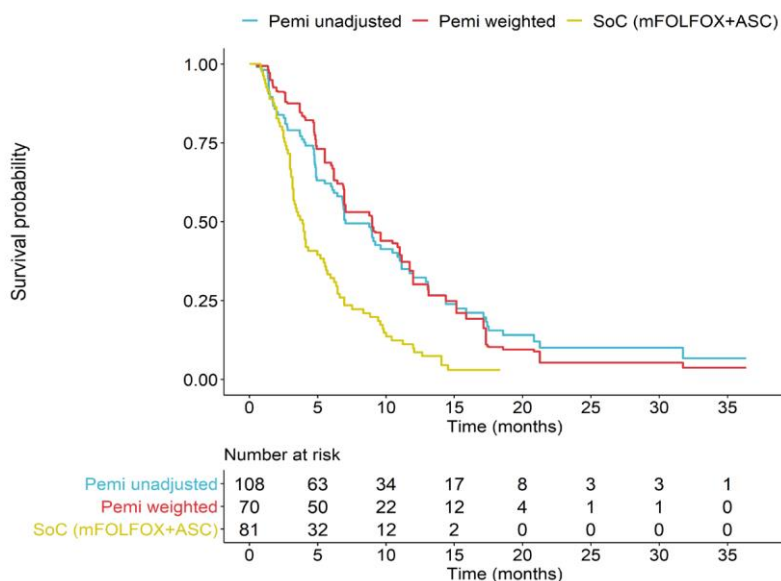
MAIC FIGHT-202* vs ABC-06 Pemigatinib versus	OS Hasardkvot (95%KI)	PFS Hasardkvot (95%KI)
ASC	Ojusterad: 0,226 (0,156, 0,323) Viktad: 0,21 (0,153, 0,287)	-
ASC+FOLFOX	Ojusterad: 0,279 (0,197, 0,397) Viktad: 0,240 (0,169, 0,332)	Ojusterad: 0,474 (0,343, 0,654) Viktad: 0,436 (0,327, 0,577)

\*Resultat från datauttag med brytpunkt april 2020.

Kaplan-Meier-kurvorna för OS och PFS i den indirekta jämförelsen av pemigatinib, före och efter MAIC-justering, mot ASC+FOLFOX, visas i figur 5 och 6. ESS (effective sample size) indikerar grad av överlapp mellan de studier som jämförs. Efter matchning (n=108) och viktning enligt propensity score-metod minskade antalet patienter i FIGHT-202 (kohort A) till ungefär hälften (ESS=54,4).



Figur 4. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad över tid (månader) pemigatinib vs. FOLFOX+ ASC. Brytpunkt för datainsamling i FIGHT -202 var april 2020. Röd linje visar (Pemi weighted) studiedata efter viktning. Gul linje visar data från patienter i ABC-06 behandlade med FOLFOX+ ASC. Median OS för pemigatinib före justering var 17,48 mån (95% KI: 14,42, 22,93) och efter viktning 17,48 mån (95% KI: 14,82, 30,13). Median OS för FOLFOX+ ASC var 6,39 mån. (95% KI: 5,54, 7,71). Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon.



Figur 5. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid (månader). Brytpunkt för datainsamling i FIGHT-202 var april 2020. Röd linje (Pemi weighted) visar studiedata efter viktning. Gul linje visar data från patienter i ABC-06 behandlade med FOLFOX+ ASC. Median PFS för pemigatinib före justering var 7,03 mån (95% KI: 6,18, 10,84) och efter viktning 9,00 (95% KI: 6,18, 11,73). Median PFS för SoC var 3,88 mån (95% KI: 3,14, 5,21). Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon.

Indirekta jämförelser av pemigatinib och fluropyrimidin i monoterapi och ytterligare kemoterapibehandlingar visade också på en relativ behandlingseffekt till fördel för pemigatinib gällande OS.<sup>28</sup> Hasardkvoter och kaplan-Meierkurvor för OS vid MAIC av FIGHT-202 kohort A (pemigatinib) och andra studier, redovisas i bilaga 3

### Säkerhet och effekt vid användning av Pemazyre i klinisk vardag

För att styrka data om effekt och biverkansprofil för pemigatinib rapporterad i FIGHT-202 har företagets i sin ansökan inkluderat resultat från real world data (RWD). Se tabell 7 för en sammanfattning av resultat från RWD-studier med pemigatinib.

#### RWD PEMI-BIL och PEMI-REAL

I Parisi A. *et al.* presenteras en analys av två retrospektiva observationella kohortstudier av patienter med icke operabel lokalt avancerad eller metastaserad kolangiocarcinom, PEMI-BIL och PEMI-REAL [21]. Samtliga patienter hade erhållit minst en tidigare linjes systemisk behandling. Patientdata har samlats in från flera samverkande institutioner i Frankrike (PEMI-BIL) respektive Italien (PEMI-REAL).<sup>29</sup> Data från totalt 72 patienter, behandlade under tidsperioden juli 2020 och september 2022, har analyserats. Den sammanslagna patientpopulationen FGFR2-fusionspositiva bestod av en hög andel kvinnor (76 procent) och nästan uteslutande patienter med intrahepatisk gallgångscancer (99 procent). Ålder i median för patienter i studien var 57 år. 26 procent hade tidigare genomgått kirurgi och 39 procent hade fått  $\geq 2$  tidigare behandlingslinjer. ORR vid första linjens kemoterapi var omkring 30 procent.

Flertalet patienter hade en metastaserad sjukdom (67 procent) vid start av behandling med pemigatinib och hade ECOG 0-1 (81 procent). I datauttag från april 2023 (median uppföljningstid 19,5 månader och intervall: 15, 30,5 månader) var ORR 45,8 procent (varav CR var 2,7 procent) och responsduration var i median 7 månader. PFS vid behandling med pemigatinib var i median 8,7 månader (95%KI: 7,3, 11,8, 41/72 händelser). Median OS vid behandling

<sup>28</sup> Brytpunkt för datainsamling i FIGHT-202 var för dessa analyser 2019.

<sup>29</sup> Patientdata avser patienter behandlade vid 25 respektive 14 intuitioner/behandlingscentra i Frankrike och Italien.

med pemigatinib var 17,1 månader (95%KI: 12,7, NA, 27/72 händelser). Bland de patienter som avbröt behandlingen med pemigatinib på grund av sjukdomsprogression fick strax över hälften ytterligare en systemisk behandling efter pemigatinib.

PFS för patienter som fått pemigatinib som behandling i andra linjen var längre än för kemo-terapibehandlade. Median PFS vid andra linjens behandlingar var i median 8,6 respektive 3,4 månader, HR=3,9, p<0,001.

#### *RWD från USA*

Severno K. *et al.* har genomfört en retrospektiv observationsstudie av användningen av pemigatinib i USA [19]. I studien rapporteras behandlingsmönster och effekt baserat på data från 120 patienter diagnostiserade med icke operabel lokalt avancerad eller metastaserad kolangiocarcinom från april 2020 och framåt. Data har samlats in från flera behandlingscentra i USA. Studiegruppen bestod av en högre andel patienter med intrahepatisk gallgångscancer (70 procent) och majoriteten av patienter hade metastaserad sjukdom vid initiering av behandling med Pemazyre (90 procent). Majoriteten av patienterna fick pemigatinib i andra linjen (94 procent). Vid första förskrivningstillfället (baslinje) av Pemazyre rapporterades flertalet ha en funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1 (78 procent). Hälften av patientgruppen var kvinnor. Ålder i median för patientgruppen vid baslinje var 65 år (intervall:37, 83 år). Ålder i median vid diagnostillfället var 63,5 år. Median behandlingstid vid första linjens behandling var 4,9 månader (95%KI: 4,4,5,7). Median uppföljningstid från start av behandling med Pemazyre var 6,5 månader i median (intervall: 1,7, 21,7 månader).

ORR vid behandling med pemigatinib var 61 procent (95%KI: 52, 71, n=116), varav fem procent uppnått CR. Tid till behandlingssvar var i median 3,5 månader. Rapporterad PFS från initierad behandling med pemigatinib var i median 7,4 månader (95%KI: 6,4, 8,6, antal händelser n=59). Estimerad OS efter sex månader var 88 procent. Vid analystillfället stod 50 procent av patienterna kvar på behandling med Pemazyre.

#### *RWD Expanded access program*

Lindley A. *et al.* rapporterar patientkaraktäristika för en grupp (n=89) patienter behandlade med pemigatinib genom ett expanded access program (EAP)[20]. Resultat avser patienter från Europa, Nordamerika och Israel som erhållit behandling med pemigatinib mellan januari 2020 och september 2021. Median behandlingstid med pemigatinib var 4 månader (intervall: 0,1, 13,6 månader).

Tabell 7. Översikt av resultat från klinisk fas II-studie FIGHT-202 och RWD-studier.

Studiedata Utfall	Pivotal studie FIGHT-202 kohort A	RWD		
		PEMI-BIL & PEMI-Real	Saverno K. 2024	Lindley A. 2024
Antal (n)	108	72	120	89
Median uppföljningstid	42,9 månader	19,5 månader	6,5 månader	-
Ålder i median	55,5 år	57 år	65 år	61 år
Svarsfrekvens (ORR)	37%	45,8%	61,2%	-
Andel som uppnått sjukdomskontroll (disease control rate, DCR)	82%	84,7%	88,5%	-
Responsduration (DoR)	9,1 månader	7 månader	-	-
Behandlingsduration (DoT), median	7,2 månader	-	7,4 månader	4 månader
PFS, median	7 månader	8,7 månader	7,4 månader	-
OS, median	17,5 månader	17,1 månader	-	-
Avbrutit behandling på grund av biverkningar	6,5%	1,4%	2,5%	7,9%
Brytpunkt för datauttag	Juli 2021	April 2023	-	September 2021

### *RWD FGFR-fusion/rearrangemang*

Jain A. *et al.* har i en retrospektiv observationsstudie undersökt den prognostiska betydelsen av FGFR-fusioner/rearrangemang vid kolagiocarcinom [10]. Studien är utförd på patienter diagnostiserade (mellan januari 2000 och december 2015) och behandlade i USA. Patienter i studien var diagnostiserade med gallvägscancer. Studien inkluderar totalt 377 patienter, varav 95 patienter med FGFR<sup>30</sup>-fusion/rearrangemang. Subgrupp patienter med FGFR-fusion/rearrangemang bestod till stor del av patienter med intrahepatisk gallgångscancer (87 procent) och 64 procent hade avancerad sjukdom (stadium III och IV) vid diagnos. 63 procent var kvinnor och patienterna var i median 61 år. I studiepopulationen förekom FGFR-fusion/rearrangemang oftare hos yngre patienter ( $\leq 40$  år) och vid sjukdom upptäckt i tidigare stadium (TNM stadium I/II v III/IV). Närvaro av FGFR-fusion/rearrangemang associerades med en längre överlevnad i jämförelse med vild typ FGFR, OS från diagnos för patienter var 37 respektive 20 månader.<sup>31</sup> Exkluderas de patienter som fått FGFR-riktad terapi (n=36) var median OS 30 månader. Subgrupp av patienter med FGFR-fusion/rearrangemang uppvisade bättre OS vid FGFR-riktad terapi (n=36) i jämförelse med standardbehandling (n=50), OS var i median 44,8 respektive 24,3 månader.

### **Post-hoc analys FIGHT-202**

För patienterna som ingått i FIGHT-202 studien har information om tidigare behandlingar och behandlingsrespons samlats in retrospektivt och analyserats. Data avseende behandlingsrespons vid behandling med kemoterapi i första respektive  $\geq 2$  linje har sammanställts och publicerats [12]. PFS rapporterad för patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang (kohort A) vid kemoterapibehandling i första linjen var i median 5,5 månader (95%KI: 4,0, 8, n=102). Median PFS hos den subgrupp av patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang som även fått kemoterapi vid behandling i andra linjen var i median 4,2 månader (95%KI: 3,0, 5,3 n=39).

PFS för den subgrupp av patienter som erhållit pemigatinib som andra linjens behandling var i median 7 månader (95%KI: 4,9, 11,1, n=65).<sup>32</sup>

PFS vid behandling med kemoterapi i första linjen för patienter med andra FGF/FGFR genavvikelser (kohort B) eller vild typ för FGF/FGFR (kohort C) var i median 4,4 månader (95%KI: 2,7, 7,1, n=19) respektive 2,8 månader (95%KI: 1,6, 11,3, n=16).

### **TLV:s diskussion**

#### *Effekt och säkerhet*

Vid utvärderingen av den riktade behandlingen är det patientgruppen vars tumör har en FGFR2-fusionsgen eller genrearrangemang (kohort A i FIGHT-202) som utvärderas. Att patienter i kohort B/C inte i någon större omfattning tycks svara på behandlingen stödjer uppfattningen att pemigatinib är en riktad behandling med aktivitet i tumörer där en FGFR2-fusionsgen eller genrearrangemang kan driva sjukdom. Det bör noteras att vid enarmade studier som den aktuella går det inte att utifrån tidsberoende utfallsmått såsom PFS och OS särskilja en behandlingseffekt från effekten av prognosfaktorer. Att studier av Pemazyrs effekt och säkerhet i klinisk vardag (RWD) rapporterar resultat i linjen med FIGHT-202, minskar dock osäkerheten något.

Kolangiokarcinom beskrivs vara en heterogen grupp av tumörsjukdomar med stor genetisk variation. Intrahepatisk gallgångscancer och/eller förekomst av FGFR2-fusion/rearrangemang har associerats med en bättre prognos och överlevnad [10, 26]. Kohort A, vars tumör har FGFR2-fusionsgen eller genrearrangemang, består nästan uteslutande av patienter vars sjukdom bedömts vara intrahepatisk, en större andel kvinnor och gruppens medianålder är något lägre än vad generellt observerats vid kolangiokarcinom.

<sup>30</sup> Vanligast förekommande var FGFR2-fusion (n=63) och FGF19-amplifiering (n=11).

<sup>31</sup> Baserat på Kaplan-Meierkurvor över överlevnad har företaget beräknat en kvot för FGFR2 vild typ jämfört med FGFR-fusion/rearrangemang. Hasardkvoten används för att undersöka den prognostiska betydelsen av FGFR2 vid skattning av relativ effekt.

<sup>32</sup> Rapporterad PFS för samtliga patienter i kohort A (n=108) var i median 7,0 månader (95%KI: 6,1, 10,5).

Patienter med lokalt avancerat eller metastaserad kolangiokarcinom som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling har mycket dålig prognos vid behandling med nuvarande konventionell kemoterapi [4]. EMA:s Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), ser att det finns ett behov av nya behandlingsalternativ inom det aktuella området och gör bedömningen att även om patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang tycks ha en bättre prognos vid behandling i andra behandlingslinjen jämfört med de patienter som är vild typ för FGFR2, är observerat behandlingssvar klart bättre än vad som observerats för referensbehandling [24].

CHMP framhåller i sin bedömning att pemigatinib har en biverkansprofil som inte kan anses försumbar då incidensen och allvarlighetsgrad av rapporterade händelser är hög. Rapporterade biverkningar är främst sådana som påverkar metabolism, mag-tarmkanal och hud. Särskilt lyfts säkerhetsaspekter som rör risk för att drabbas av näthinneavlossning och hyperfosfatemi. CHMP anser dock att säkerhetsprofilen för pemigatinib som monoterapi är tillräckligt karakteriserad och acceptabel.

#### *Relativ effekt*

I företags MAIC har pemigatinib en mer gynnsam effekt än kemoterapi och symptomlindrande behandling. Med hänvisning till resultaten från de indirekta jämförelserna anför företaget att behandling med pemigatinib har bättre behandlingseffekt än FOLFOX.

Indirekta jämförelser utan en gemensam komparator är generellt förknippade med mycket hög osäkerhet. Alla variabler av prognostisk betydelse samt effektmodifierare bör vara kända och justerade vid analys för att minska risken för bias. TLV:s anlitate expert uppger att utöver de variabler företaget redan justerat för kan även tumörursprung ha viss betydelse för prognos och behandlingsrespons. Studiepopulationen i FIGHT-202 består nästan enbart av patienter med intrahepatisk gallgångscancer, medan ABC-06 även omfattade patienter med extrahepatisk gallgångscancer och cancer i gallblåsa (44–53%). Överlevnadsprognosen har generellt rapporterats vara något bättre vid intrahepatisk gallgångscancer jämfört med extrahepatisk gallgångscancer och cancer i gallblåsa [27, 28].

Enligt TLV:s expert är det fler äldre patienter som får behandling med kemoterapi i andra linjen inom svensk klinisk praxis. Behandlingseffekten observerad i ABC-06 uppges stämmer relativt väl med vad som observerats hos patienter med gallvägscancer behandlade med kemoterapi i svensk klinisk praxis.

Studier indikerar att patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang oftare är yngre och diagnostiserades i tidigare sjukdomsstadium [10, 11]. Patienter med gallgångscancer i Sverige testas inte rutinmässigt för FGFR2-fusion/rearrangemang varför det saknas information om exempelvis prevalens, ålder och överlevnad för aktuell subgrupp i Sverige.

Relativ effekt baseras på en MAIC mot en oselektad patientgrupp (med okänd FGFR2-fusionsstatus). TLV:s expert påtalar att det finns data från retrospektiva studier som talar för att FGFR2-fusion/rearrangemang har en prognostisk betydelse och att patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang visat bättre PFS på kemoterapi i andra linjen samt en något längre överlevnad, och det får betydelse när man jämför resultat mellan studier.

Endast ett fåtal patienter i ABC-06 förväntas ha en FGFR2-fusionsgen eller genrearrangemang då aktuella genavvikelse företrädesvis förekommer vid intrahepatisk gallgångscancer (andel med iCCA i ABC-06 var 42 procent) [10, 11, 29]. Uppskattad förekomst av genavvikelsen hos patienter med intrahepatisk gallgångscancer är runt 10–15 procent. Således är det förväntat att andelen patienter med FGFR2-fusionsgen/genrearrangemang skiljer sig väsentligt mellan studiepopulationerna. Skillnader i andel patienter med FGFR2-avvikelse kan inte justeras genom MAIC.

Eventuell skillnad i överlevnadsprognos kopplat till cancers anatomiska klassificering eller FGFR2-fusion/rearrangemang kan vid den indirekta jämförelsen mot ABC-06 resultera i att effekten av pemigatinib möjligen överskattas. Å andra sidan omfattade FIGHT-202 en betydande andel patienter som erhållit flera ( $\geq 2$ ) linjers systemiska behandlingar. Patientgrupp i ABC-06 hade endast behandlats med en tidigare linje systemisk behandling.

CHMP nämner i sin bedömningsrapport att patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang tycks ha en bättre prognos vid behandling i andra behandlingslinjen jämfört med patienter vars tumör är vild typ för FGFR2 [24]. Vetenskaplig rådgivande grupp (the scientific advisory group, SAG) till CHMP har vid utvärderingen av pemigatinib 2021 uttryckt att bevisen för FGFR2-fusion/rearrangemang som prognostisk markör inte var särskilt starka eftersom resultaten baseras på små retrospektiva studier och att det också finns publicerade data där ett samband inte kunnat konstateras. Företaget lyfter från sin sida att FGFR2-status möjligen samvarierar med andra faktorer av prognostiska betydelse, så som lägre ålder, kön och anatomiska klassificering. Företaget hänvisar också till studier där FGFR2 status inte visat sig vara en prognostisk markör för OS [30, 31].

Resultat från retrospektiva studier tyder på att målinriktad behandlingar, såsom FGFR-hämmare, har bättre effekt än kemoterapi vid behandling av gallgångscancer hos en selekterad patientgrupp med relevant genavvikelse [10, 12, 21, 32].

#### **TLV:s bedömning:**

Effekten av pemigatinib är av klinisk relevans för patienter med lokalt avancerat eller metastaserad kolangiokarcinom där FGFR2 fusion/rearrangemang påvisats och som erhållit minst en tidigare linjes systemisk behandling. Det eftersom TLV gör bedömningen att pemigatinib kan förlänga överlevnaden i en sjukdomsfas där behandling främst är palliativ. Medianöverlevnaden med behandling med Pemazyre i FIGHT-202, är 17,5 månader, vilket stöds av RWD som visar att effekten av Pemazyre i klinisk vardag är i linje med den behandlingseffekt som observerats i FIGHT-202.

I företagets indirekta jämförelse innebär behandling med Pemazyre en överlevnadsvinst på cirka ett år jämfört med FOLFOX. TLV anser att effekten av pemigatinib kan antas vara fördelaktig i förhållande till FOLFOX respektive symtomlindrande behandling. Hur stor effekt fördel FGFR2-riktad behandling har i förhållande till jämförelsealternativen är dock osäkert. Relativ effekt mellan Pemazyre och jämförelsealternativ har inte analyserats i en selekterad FGFR2-fusionspositiv patientgrupp och den indirekta jämförelsen har inte utjämnats för alla variabler av prognostiska betydelse eller effektmodifierare. Då det finns studier som visat att patienter med FGFR2-fusionen/rearrangemang har bättre prognos och överlevnad kan företagets jämförelse ge en överskattning av Pemazyres effektfördel i förhållande till kemoterapi.



## 7 Hälsöekonomi

---

### 7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

I den hälsoekonomiska analysen jämförs behandling med Pemazyre med kemoterapi (FOLFOX) i en indirekt jämförelse. Företagets hälsoekonomiska analys utgörs av en partition-survival-modell med en tidshorisont på 40 år som består av tre hälsotillstånd; progressionsfri på behandling, progredierad och död. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Alla patienter är progressionsfria vid modelleringens start.

Åldern på patienterna i den ekonomiska analysen är 55 år vid behandlingsstart, vilket är i enlighet med kohort A i FIGHT-202. Cykellängden i analysen är en vecka och kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

#### TLV:s diskussion:

Vilken ålder som är rimlig att anta för populationen är förenat med viss osäkerhet, se avsnitt 6.2. TLV undersöker inverkan av att öka patienternas genomsnittsålder vid behandlingsstart i känslighetsanalys, och det har en mindre inverkan på resultatet.

### 7.2 Effektmått

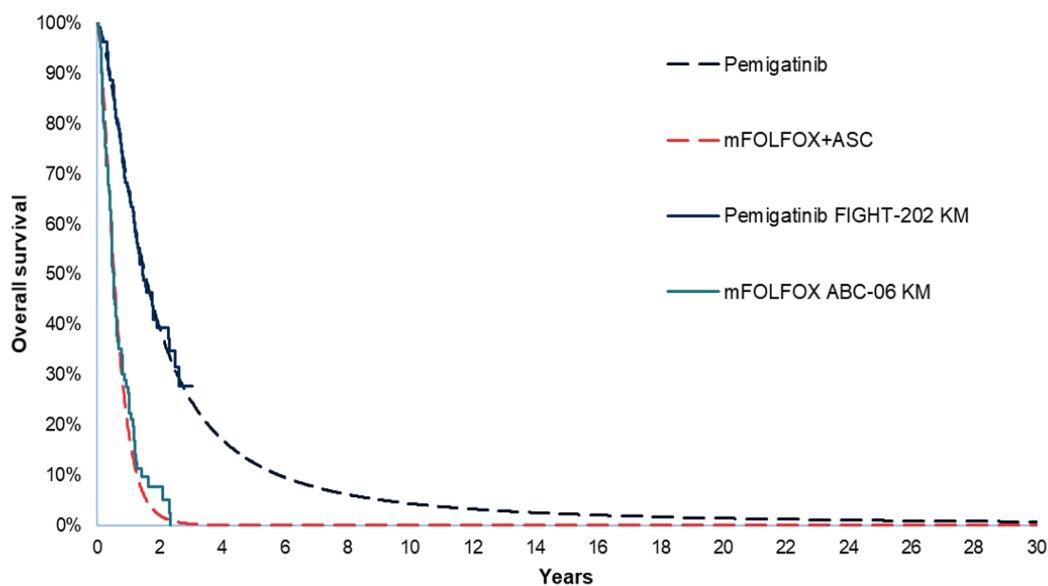
De viktigaste effektmåtten i modelleringen är total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS). Data för modellering av Pemazyres OS- och PFS-kurvor hämtas från FIGHT-202. Brytpunkt för datauttaget för kohort A var i april 2020 med en maxuppföljningstid på cirka 37 månader. Företaget har även inkommit med ett underlag som visar ett senare datauttag för OS med brytpunkt i juli 2021 med en maxuppföljningstid på cirka 52 månader. Det är små skillnader i resultatet mellan datauttagen. Data för modellering av kontrollarmens OS- och PFS-kurvor baseras på studien ABC-06. Studien enrollerade patienter mellan 2014–2018 och maxuppföljningstiden var cirka 30 månader. Data från båda studierna är mogna.

#### 7.2.1 Klinisk effekt

##### Modellering av OS

Val av fördelningsform för Pemazyre-armen baseras på statistisk passform och en rimlighetsbedömning av företagets kliniska expert. Vid år 5 bedömde företagets kliniska expert att OS i Pemazyre-armen är [---] – [---] procent. Därutöver hänvisar företaget till en studie som tyder på att risken för att avlida avtar med åren för patienter med gallvägscancer [33]. Detta får företaget att välja log-logistisk fördelning för total OS, med vilken överlevnaden är 13 procent efter fem år och 4 procent efter tio år.

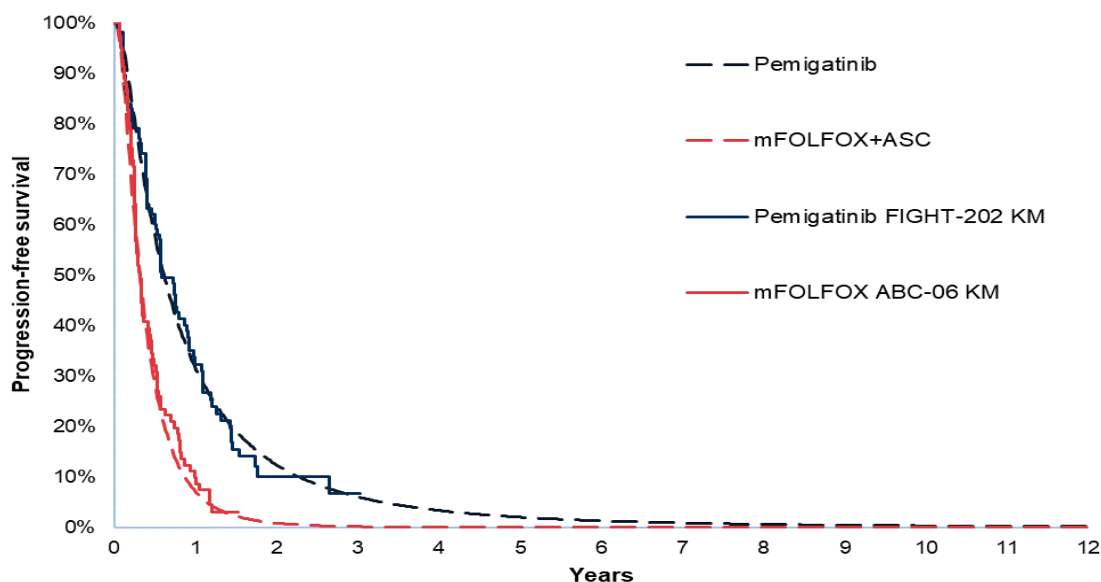
Företaget modellerar kontrollarmen med en HR relativt Pemazyre-armen. Den hasardkvot företaget använder baseras på resultat från en oförankrad MAIC. Se avsnitt 6.2 för mer detaljer om den matchade indirekta jämförelsen.



Figur 6. KM-estimat och extrapolerade OS-kurvor i företagets grundscenario

### Modellering av PFS

Pemazyre extrapoleras med log-normal fördelning. Valet baseras på expertyttranden om att en PFS om 10 procent efter två år är ett rimligt estimat för Pemazyre-armen. Den uppgiften skulle passa en extrapolering med log-normal eller log-logistisk fördelning. Lognormal fördelning väljs då fördelning har en bättre statistisk passform till KaplanMeier-estimat än log-logistisk. Kontrollarmen extrapoleras med en hasardkvot relativt Pemazyre-armen beräknad från den MAIC som beskrivs i avsnitt 6.2.



Figur 7. KM-estimat och extrapolerade PFS-kurvor i företagets grundscenario

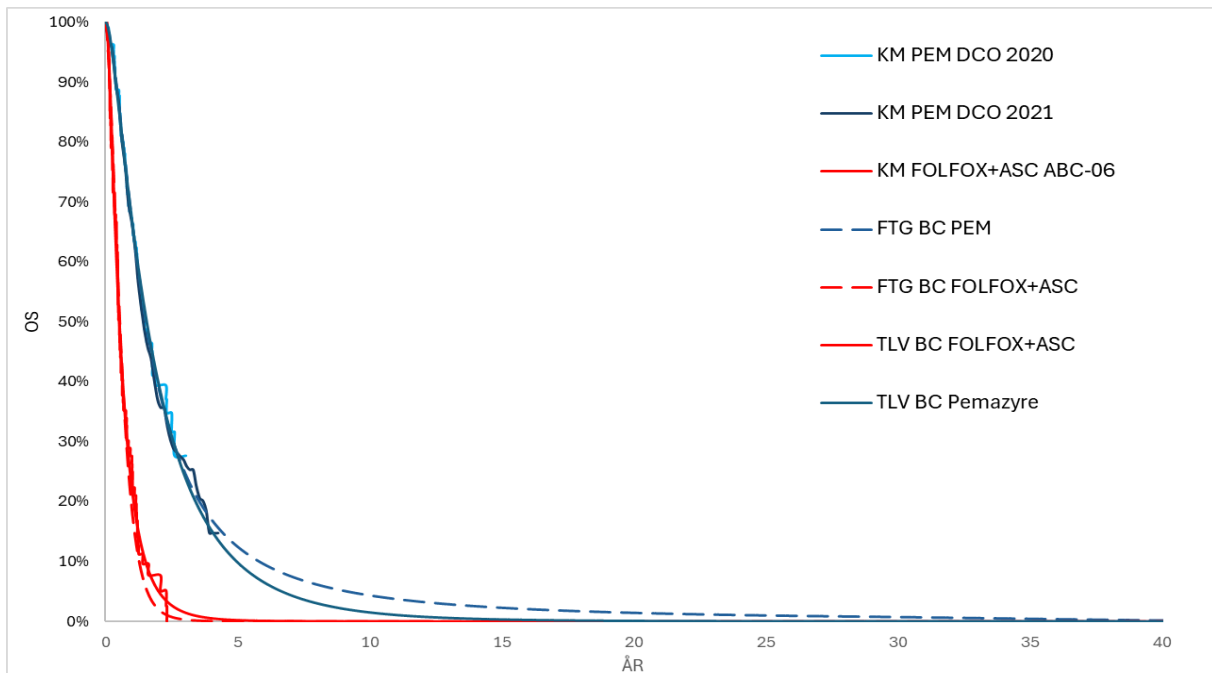
### TLV:s diskussion

Antaganden om överlevnaden över tid och den relativa effekten är förenade med mycket hög osäkerhet och har relativt stor påverkan på resultatet.

Avseende modelleringen av överlevnaden i Pemazyre-armen innebär den av företagets valda fördelning log-logistisk en genomsnittligt längre överlevnad än merparten av de övriga vanliga fördelningarna som brukar användas vid överlevnadsanalys. Att överlevnaden med den log-

logistiska modellen efter fem år är inom ramen för den bedömning företagets kliniska expert gjorde ([--] procent) gäller även för fördelningen generaliserad gamma ([--] procent). TLV:s kliniska expert uppskattade att överlevnaden med Pemazyre är något för högt estimerad med log-logistisk fördelning. Att dödsrisken över tid för OS är avtagande är något som också stämmer in på fördelningen generaliserad gamma. Vid de extrapoleringar som ger kortare överlevnad än generaliserad gamma är dock dödsrisken tilltagande. I grundscenariot väljer TLV fördelningen generaliserad gamma för extrapolering av OS då en avtagande dödsrisk är sannolik. Fördelningen generaliserad gamma stämmer även bättre överens med överlevnaden än log-logistisk fördelning relativt det senaste datauttaget från FIGHT-202 (juli 2021).

Avseende kontrollarmen bedömer TLV att företagets modellering med en hasardkvot baserad på MAIC-resultatet är förenad med osäkerhet. Osäkerheten grundar sig bland annat i att den matchade indirekta jämförelsen inte är matchad för den eventuella prognostiska betydelsen av FGFR2-fusion/avvikelse, se diskussion i avsnitt 6.2. Företagets antagande om överlevnaden i kontrollarmen underskattar även överlevnaden relativt Kaplan-Meier data från ABC-06 under en betydande tidsperiod. TLV bedömer att det är lämpligare att modellera överlevnaden i kontrollarmen med parametrisk extrapolering och fördelningen generaliserad gamma. Överlevnadsestimaten för kontrollarmen stämmer då bättre med TLV:s kliniska experts uppskattning om att cirka 10 procent av patientpopulationen är vid liv efter två år och att de flesta avlidit efter tre och ett halvt år.



Figur 8. KM-estimat och extrapolerade OS-kurvor i TLV:s grundscenariot

Med anledning av att patienterna i kontrollarmen är oselektad för FGFR2-fusion/rearrangemang har företaget även inkluderat en möjlighet att undersöka den prognostiska betydelsen av FGFR2-fusion/rearrangemang på extrapoleringen av total överlevnad för kontrollarmen i den hälsoekonomiska analysen. Utifrån överlevnadsdata från en retrospektiv studie av Jain *et al* (2018) [10] har företaget beräknat skillnaden i överlevnad mellan patienter utan respektive med FGFR-fusion/rearrangemang. De kvoter<sup>33</sup> som beräkningarna resulterade i kan tillämpas i analysen för att öka överlevnaden i kontrollarmen utifrån vald extrapoleringsfördelning, vilket innebär att den relativa effekten minskas. Med anledning av den osäkerhet som är förenad med den relativa effekten undersöker TLV inverkan av att till-

<sup>33</sup> Naiv median respektive med Cox-modell, och för avancerade patienter respektive för patienter i samtliga sjukdomsstadier.

lämpa dessa FGFR2-faktorer i känslighetsanalyser. TLV väljer att tillämpa faktorerna beräknade med avancerade patienter i Jain et al, då FIGHT-202 enbart inkluderar patienter med sena stadium av sjukdom.

Resultatet av att tillämpa FGFR2-faktorerna innebär i det ena fallet att överlevnaden i kontrollarmen blir högre än rapporterad överlevnad för patienter med gallgångscancer som planerats få onkologisk behandling (från diagnos) i nationella kvalitetsregistret (se Bilaga 2). Det kan indikera att överlevnaden i kontrollarmen överskattas med denna justering. I det andra fallet resulterar tillämpningen av FGFR2-faktorn i att överlevnaden estimeras högre än OS-resultaten för kontrollarmen (FOLFOX+ASC) i ABC-06-studien, men lägre än överlevnaden rapporterad i det nationella kvalitetsregistret. Beräkningarna av FGFR2-faktorerna är förenade med osäkerhet då Jain et al är en retrospektiv studie med andra inklusionskriterier och rapporterad överlevnad utgår från diagnostillfället, se avsnitt 6.2 för mer detaljer. Faktorerna beräknade från Jain et al bedöms för osäkra för att tillämpa i TLV:s grundscenario.

När TLV justerar metoden för att extrapolera kontrollarmens OS-kurva till parametrisk metod, i stället för med en hasardkvot, så justeras även kontrollarmens PFS-kurva till att extrapoleras med parametrisk metod. Den parametriska extrapoleringen med fördelningen log-normal följer KM-data för PFS bättre än när kontrollarmen modellerades med en hasardkvot baserad på MAIC-resultatet. TLV anser därför att parametrisk extrapolering är lämpligare för att extrapolera kontrollarmens PFS-kurva. Justeringar av PFS har en mindre inverkan på resultatet då data var mogna, men undersöks i TLV:s känslighetsanalyser.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att företagets modellering av överlevanden kan innebära en överskattning respektive underskattning av den totala överlevnaden i Pemazyre- respektive kontrollarmen. Överlevnaden över tid ger mer sannolika estimat med parametrisk metod och fördelningen generaliserad gamma. Det föreligger dock fortsatt osäkerhet kring den relativa effekten och vad denna hade varit om kontrollarmen var selekterad till endast patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang.

## 7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsdata har hämtats från FIGHT-202. I FIGHT-202 samlades data in med det cancerspecifika måttet EORTC-QLQ-C30. Detta har omvandlats till EQ-5D via en publicerad algoritm, vilket leder till nyttovikten [---] före progression och [---] efter progression. Nyttovikterna [34]. används för båda behandlingsarmarna. Därutöver tillkommer ett avdrag om 0,025 under behandlingstiden med kemoterapi till följd av långa intravenösa infusioner. Det sistnämnda har marginell betydelse för resultaten.

### TLV:s diskussion

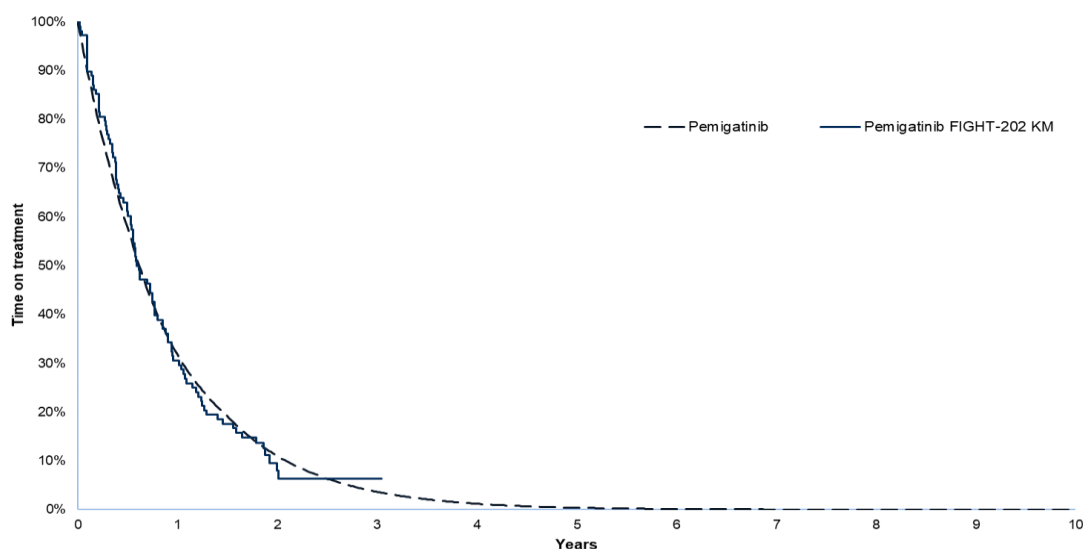
TLV har inga invändningar mot nyttovikterna. TLV undersöker inverkan av att justera nyttovikterna i TLV:s känslighetsanalyser, och justeringar har en liten inverkan på resultatet.

## 7.3 Kostnader

### 7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Vid ansökt AUP är läkemedelskostnaden för Pemazyre cirka 95 000 kronor per månad vid rekommenderad dos. Eftersom styrkorna har samma pris påverkar inte dosjustering kostnaden.

Behandlingslängden från FIGHT-202 extrapoleras med exponentialfördelning, vilket innebär att andelen som avslutar behandling varje cykel är konstant.



Figur 9. KM-estimat och extrapolerad behandlingstid i företagets grundscenario

Läkemedelskostnaden i modellen för kemoterapi (FOLFOX) uppgår till cirka 3 000 kronor per månad. I kombinationen ingår fluorouracil, oxaliplatin och kalciumfolinat. För fluorouracil och oxaliplatin används avtalat pris i Region Stockholm. För kalciumfolinat används AUP. I samtliga fall viktas kostnaderna efter i vilken omfattning olika förpackningar används. Då det inte finns data för behandlingstiden i ABC-06-studien tillämpar företaget en genomsnittlig kostnad per vecka för behandlingen så länge patienter är progressionsfria.

### TLV:s diskussion

KM-estimat för behandlingstid är i det närmaste komplett. Tre av de övriga prövade extrapoleringsmodellerna ger liknande resultat som den av företaget valda exponentialfördelningen. De två övriga ger behandlingstider som är i nivå med progressionsfri överlevnad. Eftersom det även förekommer avbrott på grund av toxicitet är företagets estimering sannolik.

I analysen är hänsyn tagen till missade infusioner, men inte till läkemedelskassation.

**TLV:s bedömning:** För att inte underskatta läkemedelskostnaden i Pemazyre-armen inkluderas kostnader för läkemedelskassation i TLV:s grundscenario.

### 7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

För läkemedelsadministrering i kontrollarmen tillämpar företaget Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024 för intravenös läkemedelsadministrering om 8 599 kronor. Därtill antar företaget att administreringen har en extra kostnad på 2 954 kronor, för att cytostatikabehandling i öppen onkologisk vård innebär en leverans av komplex kemoterapi som kräver speciella förutsättningar för läkemedelsberedning och administrering. Till följd av att infusionen av fluorouracil pågår i 46 timmar finns behov av att återkomma till sjukhus och ta bort infusionen. Den kostnaden antas vara 867 kronor, också baserat på Södra sjukvårdsregionens prislista.

Testning för FGFR2-fusion/rearrangemang ingår i modellen om 12 656 kronor per test för alla patienter, vilket är ett genomsnitt av kostnader för moderna sekvenseringstekniker i TLV:s rapport om FoundationOne uppräknat till prisnivån för år 2023 [35]. Kostnaden för både positiva och negativa test ingår. Kostnaden per behandlad patient är högre ju lägre prevalensen av FGFR2-fusion/rearrangemang är. Den uppgift över prevalensen av FGFR2-fusion/rearrangemang som företaget använder är 8,6 procent och baseras på prevalensen uppmätt i FIGHT-202-studien. Företaget inkluderar även möjligheten att undersöka resultatet baserat på prevalensen från två andra publicerade källor [6, 10].

Övriga vårdkostnader är baserade på riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO). Enhetskostnaderna är hämtade från Södra regionens prislista för 2024. Följande omfattning och kostnader ingår.

Tabell 8. Vårdutnyttjande och kostnader i den hälsoekonomiska analysen

Typ av kostnad	Omfattning	Enhetskostnad SEK
Läkarbesök	Var tredje månad	2 274
Oftalmologisk undersökning vid behandling med Pemazyre	En gång före behandlingsstart, varannan månad det första halvåret och därefter var tredje månad	1 833
Datortomografi	Var tredje månad före progression och en gång om året efter progression	2 365
Blodprov	Var tredje månad	356

### TLV:s diskussion

Det föreligger osäkerhet om FGFR2-prevalensen i den svenska patientpopulationen. TLV varierar FGFR2-prevalensen i känslighetsanalyser där det framgår att justeringar har en mindre inverkan på resultatet.

TLV noterar att företaget har antagit att den intravenösa administreringen av fluorouracil är förenat med ytterligare en administrativ kostnad. TLV har inte bedömt om kostnadsestimatet är rimligt då den har en mindre inverkan på resultatet.

Om molekylärbiologisk testning av tumörer (i detta fall NGS, *Next Generation Sequencing*) hade varit klinisk praxis vid gallgångscancer hade inte testkostnaden varit aktuell att inkludera i analysen. TLV undersöker effekten av att anta att ingen testkostnad är aktuell, liksom påverkan av att anta en högre testkostnad i känslighetsanalyser.

**TLV:s bedömning:** TLV tillämpar Södra sjukvårdsregionens prislista 2024 för NGS-testkostnaden.

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenari är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) cirka 0,9 miljoner kronor när Pemazyre jämförs med kemoterapi (FOLFOX). I TLV:s grundscenari är motsvarande kostnad cirka 1,2 miljoner kronor.

### 8.1 Företagets grundscenari

#### 8.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Effektjämförelsen mellan Pemazyre och kemoterapi (FOLFOX) baseras på en matchad indirekt jämförelse.
- PFS- och OS-kurvorna i Pemazyre-armen är extrapolerade med lognormal respektive log-logistisk fördelning. Kemoterapi-armen modelleras med en hasardkvot från den matchade indirekta jämförelsen relativt Pemazyre-armen.
- Hälsorelaterad livskvalitet före och efter progression kommer från studien FIGHT-202.
- Vårdutnyttjande är enligt riktlinjer från ESMO.
- Prevalensen av FGFR2-fusion/rearrangemang är 8,6 procent.

#### 8.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Tabell 9. Företagets grundscenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Pemazyre	Kemoterapi (FOLFOX)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	1 018 526	11 102	1 007 424
Övriga sjukvårdskostnader	303 030	219 953	83 077
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>1 321 556</b>	<b>231 055</b>	<b>1 090 502</b>
Levnadsår (odiskonterade)	2,81	0,67	2,14
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>1,66</b>	<b>0,44</b>	<b>1,22</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>898 281</b>

#### 8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 10. Delmängd av företagets känslighetsanalyser, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenari		1 090 502	1,22	898 281
Pemazyre-armen extrapolerad med log-logistisk fördelning	Kontrollarmen extrapolerad med naiv HR	1 086 142	1,16	935 193
	Pemazyre-armen extrapolerad med Weibull och kontrollarmen extrapolerad relativt Pemazyre-armen med HR från MAIC	1 085 947	0,84	1 292 185
Kontrollarmen extrapolerad med HR från MAIC	Båda kurvorna extrapolerade parametriskt med log-logistisk fördelning	1 081 015	1,12	967 497
	Båda kurvorna extrapolerade parametriskt med Weibull fördelningen	1 075 205	0,75	1 443 078

FGFR2-faktor exkluderad, FGFR2-prevalens 8,6%	FGFR2-faktorjustering av kontrollarmen (alla sjukdomsstadier, Cox-modell)	1 088 169	1,07	1 020 885
	FGFR2-faktorjustering av kontrollarmen (alla sjukdomsstadier, Cox-modell) samt FGFR-prevalens 19,6%	1 005 864	1,09	922 147
PFS extrapolerad med lognormal fördelning	PFS extrapolerad med Weibull fördelningen	1 034 163	1,11	927 125
Behandlingslängden extrapolerad med exponentialfördelningen	Behandlingslängden extrapolerad med loglogistisk fördelning	1 217 606	1,21	1 003 139

## 8.2 TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) cirka 1,2 miljoner kronor när Pemazyre jämförs med kemoterapi (FOLFOX).

### 8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

- OS-kurvan i Pemazyre-armen extrapolerar med fördelningen generaliserad gamma som innebär något längre överlevnadsestimat än företagets antagande.
- OS-kurvan i kemoterapi-armen modelleras med parametriska extrapoleringen generaliserad gamma som innebär något högre överlevnadsestimat än företagets antagande.
- TLV tillämpar NGS-testkostnaden i Södra sjukvårdsregionens prislista.
- Kostnader för läkemedelskassation i Pemazyre-armen beaktas.

### 8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

Tabell 11. TLV:s grundscenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Pemazyre	Kemoterapi (FOLFOX)	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	1 018 526	11 870	1 006 656
Övriga sjukvårdskostnader	341 072	228 283	112 789
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>1 359 598</b>	<b>240 153</b>	<b>1 119 445</b>
Levnadsår (odiskonterade)	<b>2,28</b>	<b>0,74</b>	<b>1,54</b>
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>1,45</b>	<b>0,49</b>	<b>0,95</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>1 172 700</b>

### 8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Det är framför allt känslighetsanalyser avseende total överlevnad som påverkar resultatet. Analyserna med Weibullfördelningen illustrerar resultatet när överlevnaden modelleras mer konservativt än vad TLV:s kliniska expert uppskattat, med alla patienterna i kontrollarmen avlidna cirka år 3 och i Pemazyre-armen vid cirka år 8. I analyserna med FGFR2-faktorer antas en bättre överlevnad än vad ABC-06-studiens KM-data och TLV:s kliniska expert uppskattat för kontrollarmen. I den första analysen, där resultatet blir 1,4 miljoner kronor antas överlevnaden i kontrollarmen vara bättre än i ABC-06, men sämre än den överlevnad från diagnos som rapporterats för patienter som får onkologisk behandling vid gallgångscancer i nationella kvalitetsregister. I analysen där resultatet uppgår till 1,7 miljoner kronor antas överlevnaden i kontrollarmen vara något bättre än överlevnaden från diagnos rapporterad i nationella kvalitetsregister.



Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 119 445	0,95	1 172 700
Diskonteringsränta 3%	0%	1 151 903	1,04	1 107 301
	5%	1 099 600	0,91	1 214 430
Tidshorisont 40 år	10 år	1 117 877	0,93	1 197 238
	15 år	1 119 147	0,95	1 177 566
Genomsnittlig ålder vid behandlingsstart 55 år	65 år	1 119 445	0,95	1 175 658
	70 år	1 119 443	0,95	1 177 424
FGFR2 prevalens 8,6%	7,4%	1 146 508	0,95	1 200 964
	19,6%	1 025 679	0,95	1 074 397
NGS-testkostnad 14 352 kr	0 kr	952 562	0,95	997 878
	20 000 kr	1 185 120	0,95	1 241 499
Progressionsfri överlevnad: Lognormal fördelning	Log-logistisk	1 119 405	0,96	1 169 457
	Generaliserad gamma	1 119 557	0,95	1 174 546
	Weibull	1 072 593	0,95	1 128 253
Nyttovikter: PFS: [---] och PD: [---], inklusive avdrag för biverkningar	-5%	1 119 445	0,91	1 234 205
	+5%	1 119 445	1	1 117 547
	Avdrag för biverkningar exkluderat	1 119 445	0,95	1 183 253
Relativ effekt, total överlevnad: Båda armarna extrapolerade med generaliserad gamma	Kontrollarmen justerad med en FGFR2-faktor	1 116 967	0,79	1 410 284
	Kontrollarmen justerad med en annan FGFR2-faktor	1 114 885	0,65	1 709 988
	Båda armarna extrapolerade med Weibullfördelningen	1 119 857	0,81	1 389 126
	Endast Pemazyre-armen extrapolerad med Weibull	1 116 943	0,8	1 404 190

### 8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Modellens struktur fångar tillståndet på ett korrekt sätt genom att förväntade hälsotillstånd finns med och speglar förväntad användning i svensk klinisk praxis. I stort bedöms patientkarakteristikan överensstämma med den svenska patientpopulationen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat i) Relativ effekt, överlevnad	Mycket hög	Relativ effekt har inte beräknats utifrån en selekterad FGFR2-fusionspositiv patientpopulation (ABC-06). Överlevnaden i kontrollarmen är därmed förenad med osäkerhet då den prognostiska betydelsen av FGFR2-fusion/rearrangemang är okänd.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Hög	Osäkerheten kring uppskattat resultat i TLV:s grundscenario är hög. Justeringar av den relativa effekten har en relativt stor inverkan på resultatet. I analysen där resultatet uppgår till 1,7 miljoner kronor antas överlevnaden i kontrollarmen vara något bättre än överlevnaden från diagnos för patienter med gallgångscancer rapporterad i nationella kvalitetsregister.

### 8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Pemazyre jämfört med kemoterapi (FOLFOX). Den samlade bedömningen av resultaten är att osäkerheten är mycket hög då pivotal studie för Pemazyre är enarmad och relativ effekt mellan Pemazyre och kemoterapi har utvärderats genom en oförankard matchad indirekt jämförelse (MAIC). Relativ effekt har inte analyserats i en selekterad FGFR2-fusionspositiv patientgrupp (ABC-06) och MAIC har

inte utjämnats för alla variabler av prognostiska betydelse eller effektmodifierare. Då det finns studier som visat att patienter med FGFR2-fusionen/rearrangemang har bättre prognos och överlevnad kan jämförelsen överskatta Pemazyres effektfördel i förhållande till kemoterapi.

TLV bedömer osäkerheten i resultatet i den hälsoekonomiska analysen som hög. I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 1,2 miljoner kronor. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 1 och 1,7 miljoner kronor. I merparten av TLV:s analyser ligger resultaten i ett relativt robust spann kring TLV:s grundscenario, utöver en känslighetsanalys där TLV minskar skillnaden i total överlevnad genom att justera upp förväntad överlevnad i kontrollarmen (FOLFOX). Vid den nämnda justeringen av kontrollarmen undersöks FGFR2-fusion/rearrangemangs prognostiska betydelse, men det är utifrån underlaget oklart hur stor inverkan FGFR2-status har på överlevnaden. TLV kan konstatera att med den nämnda justeringen så estimeras överlevnaden i kontrollarmen vara högre än den överlevnad från diagnos som har rapporterats för patienter aktuella för onkologisk behandling enligt nationella kvalitetsregister (år 2017–2022).

Företaget har anfört att det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör. TLV har i några tidigare ärenden accepterat en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till det aktuella tillståndets svårighetsgrad (exempelvis dnr 1967/2015 och 3046/2018). TLV har då konstaterat att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillståndets sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av läkemedlet samt att förutsättningarna är att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, alternativa behandling saknas samt att det behandlingsalternativ som övervägs på goda grunder kan antas ha en väsentlig effekt.

TLV konstaterar att kolangiokarcinom är en sällsynt cancerform i Sverige som innebär kort överlevnad med påtaglig försämrad livskvalitet. Vidare konstaterar TLV att det är en begränsad patientgrupp, endast patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang, som är aktuella för behandlingen med Pemazyre. TLV:s kliniska expert uppskattar att omkring 10–15 patienter skulle kunna identifieras som FGFR2-fusionspositiva årligen. TLV:s expert uppger att sannolikt kommer inte alla vara aktuella för behandlingen. Det skall tilläggas att då det inte rutinemässigt görs FGFR2-analyser på patienter i Sverige baseras dessa uppgifter på förekomst i litteraturen och från internationella studier.

För patienter med icke-resektabel eller metastaserad sjukdom är behovet av nya behandlingar stort. Kemoterapi vid icke-resektabel eller metastaserande gallgångscancer blir oftast palliativ. I studien ABC-06 var OS för patienter behandlade i andra linjen med kemoterapi (FOLFOX) i median 6 månader och vid enbart symtomlindrande behandling 5,3 månader. TLV konstaterar att behandling med kemoterapi i andra linjen har en blygsam effekt på överlevnaden. För den patientgrupp som omfattas av ansökan anses förutsättningarna uppfyllda avseende mycket hög svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och effektiva behandlingsalternativ saknas.

TLV finner att det finns anledning att anta att Pemazyre har väsentlig effekt som är av klinisk relevans för patienter med sena stadier av sjukdom där behandling främst är palliativ. Resultat från RWD-studier visar på en klinisk effekt som stödjer resultaten som rapporterats i den pivotala studien FIGHT-202. Medianöverlevnaden med behandling med Pemazyre är 17,5 månader i FIGHT-202, vilket innebär en överlevnadsvinst på cirka ett år jämfört med kemoterapibehandlade patienter i studien ABC-06. Retrospektiva studier har också visat att målriktade behandlingar indikerar en överlevnadsvinst i jämförelse med kemoterapi för patienter med gallgångscancer.

Vid en samlad bedömning finner TLV att det föreligger skäl för att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör vid sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Pemazyre är

rimliga och att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda.  
Ansökan ska därför bifallas.

## 9 Regler och praxis

---

### 9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 10 Referenser

---

- [1] RCC, "Nationellt vårdprogram gallblåse- och gallvägscancer 2019-09-10 Version: 1.1."
- [2] A. Vogel *et al.*, "Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 34, no. 2, pp. 127-140, Feb 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- [3] Regionalt cancercentrum väst, "Nationell kvalitetsregisterrapport lever- och gallvägscancer, 2023 (diagnosår:2009-2022) SweLiv " 2023. [Online]. Available: <https://cancercentrum.se/vast/>.
- [4] A. Lamarca, R. A. Hubner, W. David Ryder, and J. W. Valle, "Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 25, no. 12, pp. 2328-2338, Dec 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu162.
- [5] H. Kayhanian, E. C. Smyth, and C. Braconi, "Emerging molecular targets and therapy for cholangiocarcinoma," *World J Gastrointest Oncol*, vol. 9, no. 7, pp. 268-280, Jul 15 2017, doi: 10.4251/wjgo.v9.i7.268.
- [6] I. M. Silverman *et al.*, "Clinicogenomic Analysis of FGFR2-Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib," *Cancer discovery*, vol. 11, no. 2, pp. 326-339, Feb 2021, doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0766.
- [7] A. Saborowski, U. Lehmann, and A. Vogel, "FGFR inhibitors in cholangiocarcinoma: what's now and what's next?," *Ther Adv Med Oncol*, vol. 12, p. 1758835920953293, 2020, doi: 10.1177/1758835920953293.
- [8] M. A. Krook *et al.*, "Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance," *Br J Cancer*, vol. 124, no. 5, pp. 880-892, Mar 2021, doi: 10.1038/s41416-020-01157-0.
- [9] J. Li, K. Hu, J. Huang, L. Zhou, Y. Yan, and Z. Xu, "A Pancancer Analysis of the Expression Landscape and Clinical Relevance of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 in Human Cancers," *Frontiers in oncology*, vol. 11, p. 644854, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.644854.
- [10] A. Jain *et al.*, "Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype," *JCO Precision Oncology*, no. 2, pp. 1-12, 2018, doi: 10.1200/po.17.00080.
- [11] G. K. Abou-Alfa *et al.*, "Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study," *The Lancet. Oncology*, vol. 21, no. 5, pp. 671-684, May 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
- [12] K. Bibeau, L. Feliz, C. F. Lihou, H. Ren, and G. K. Abou-Alfa, "Progression-Free Survival in Patients With Cholangiocarcinoma With or Without FGF/FGFR Alterations: A FIGHT-202 Post Hoc Analysis of Prior Systemic Therapy Response," *JCO Precis Oncol*, vol. 6, p. e2100414, Apr 2022, doi: 10.1200/PO.21.00414.
- [13] A. Lamarca *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*, vol. 22, no. 5, pp. 690-701, May 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
- [14] "Pemazyre: Orphan maintenance assessment report EMADOC-1700519818-628240," 20210504.
- [15] EMA, "Pemazyre: EPAR - Product Information (produktresumé) " 2021.
- [16] R. Agarwal *et al.*, "Advanced biliary tract cancer: clinical outcomes with ABC-02 regimen and analysis of prognostic factors in a tertiary care center in the United States," *J Gastrointest Oncol*, vol. 7, no. 6, pp. 996-1003, Dec 2016, doi: 10.21037/jgo.2016.09.10.
- [17] "NT-rådets generella rekommendation för PD-(L)1-hämmare." Regionernas samverkansmodell för läkemedel. <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel--->

[ordnat-inforande/nt-radets-rekommendationer/nt-radets-generella-rekommendation-for-pd-l1-hammare](#) (accessed 2024-06-27).

- [18] T. Walter *et al.*, "Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study," *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 49, no. 2, pp. 329-35, Jan 2013, doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.003.
- [19] K. Saverno *et al.*, "Real-world use of pemigatinib for the treatment of cholangiocarcinoma in the US," *Oncologist*, Aug 21 2024, doi: 10.1093/oncolo/oyae204.
- [20] A. Lindley, G. Prager, M. Bitzer, T. C. Burn, C. F. Lihou, and E. Croft, "Global Expanded Access Program for Pemigatinib in Patients with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma and Fibroblast Growth Factor Receptor Gene Alterations," *Cancer Res Treat*, vol. 56, no. 3, pp. 847-855, Jul 2024, doi: 10.4143/crt.2023.1197.
- [21] A. Parisi *et al.*, "Pemigatinib for patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring FGFR2 fusions or rearrangements: A joint analysis of the French PEMI-BIL and Italian PEMI-REAL cohort studies," *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 200, p. 113587, Mar 2024, doi: 10.1016/j.ejca.2024.113587.
- [22] A. Vogel *et al.*, "An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202," *ESMO Open*, vol. 9, no. 6, p. 103488, Jun 2024, doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103488.
- [23] G. K. Abou-Alfa *et al.*, "Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma (CCA): Update of FIGHT-202," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 15\_suppl, pp. 4086-4086, 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4086.
- [24] EMA, "Pemazyre: EPAR-Public assessment report, EMA/CHMP/105411/2021," 2021.
- [25] V. Subbiah and S. Verstovsek, "Clinical development and management of adverse events associated with FGFR inhibitors," *Cell Rep Med*, vol. 4, no. 10, p. 101204, Oct 17 2023, doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101204.
- [26] E. Buckarma *et al.*, "Impact of FGFR2 gene fusions on survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma following curative intent resection," *HPB (Oxford)*, vol. 24, no. 10, pp. 1748-1756, Oct 2022, doi: 10.1016/j.hpb.2022.05.1341.
- [27] A. Lamarca *et al.*, "Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Post Hoc Analysis of the ABC-01, -02, and -03 Clinical Trials," *J Natl Cancer Inst*, vol. 112, no. 2, pp. 200-210, Feb 1 2020, doi: 10.1093/jnci/djz071.
- [28] M. A. Lowery *et al.*, "Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes," *Cancer*, vol. 125, no. 24, pp. 4426-4434, Dec 15 2019, doi: 10.1002/cncr.32463.
- [29] L. Goyal, S. Kongpetch, V. E. Crolley, and J. Bridgewater, "Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma," *Cancer Treat Rev*, vol. 95, p. 102170, Apr 2021, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102170.
- [30] Valerie Elizabeth Crolley *et al.*, "Investigating alterations in cancer driver genes and other potentially targetable mutations in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) treated on the randomised phase III multicentre BILCAP clinical trial," presented at the Gastrointestinal Cancer—Gastroesophageal, Pancreatic, and Hepatobiliary, May 31, 2023.
- [31] R. T. Shroff, J. Rearden, A. Li, S. Moran, S. P. Shepherd, and A. Lamarca, "Natural history of patients (pts) with advanced cholangiocarcinoma (CCA) with FGFR2 gene fusion/rearrangement or wild-type (WT) FGFR2," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 15\_suppl, pp. 4089-4089, 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4089.
- [32] B. Doleschal *et al.*, "Real world evidence reveals improved survival outcomes in biliary tract cancer through molecular matched targeted treatment," *Sci Rep*, vol. 13, no. 1, p. 15421, Sep 18 2023, doi: 10.1038/s41598-023-42083-4.

- [33] M. G. McNamara *et al.*, "Landmark survival analysis and impact of anatomic site of origin in prospective clinical trials of biliary tract cancer," *J Hepatol*, vol. 73, no. 5, pp. 1109-1117, Nov 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.014.
- [34] L. Longworth *et al.*, "Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey," *Health Technol Assess*, vol. 18, no. 9, pp. 1-224, Feb 2014, doi: 10.3310/hta18090.
- [35] "TLV "Foundation one CDx" Underlag för beslut i regionerna, dnr 77/2018."
- [36] C. Galeone, J. Gregory, K. Patterson, T. Reason, T. Macarulla, and L. Sabatelli, "PCN31 Matching Adjusted Indirect Treatment Comparison of FGFR2+ Patients in the FIGHT-202 Trial vs. Patients with Unspecified FGFR2 Status Receiving Standard of Care Treatments," *Value in Health*, vol. 24, pp. S23-S24, 2021, doi: 10.1016/j.jval.2021.04.123.

# Bilagor

## Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

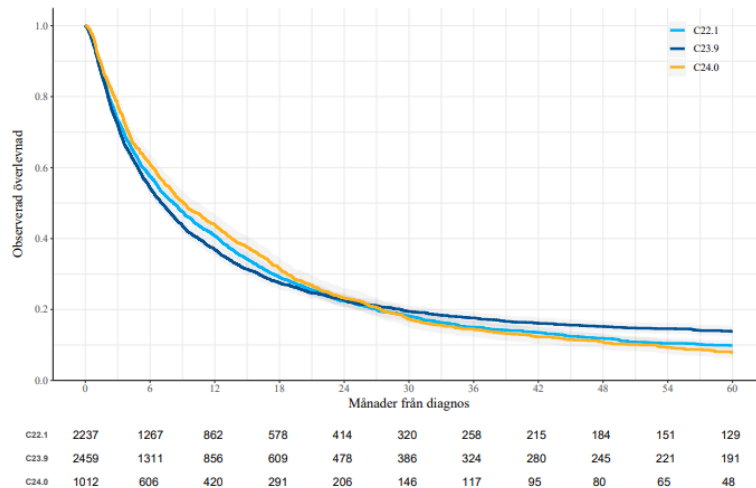
1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.



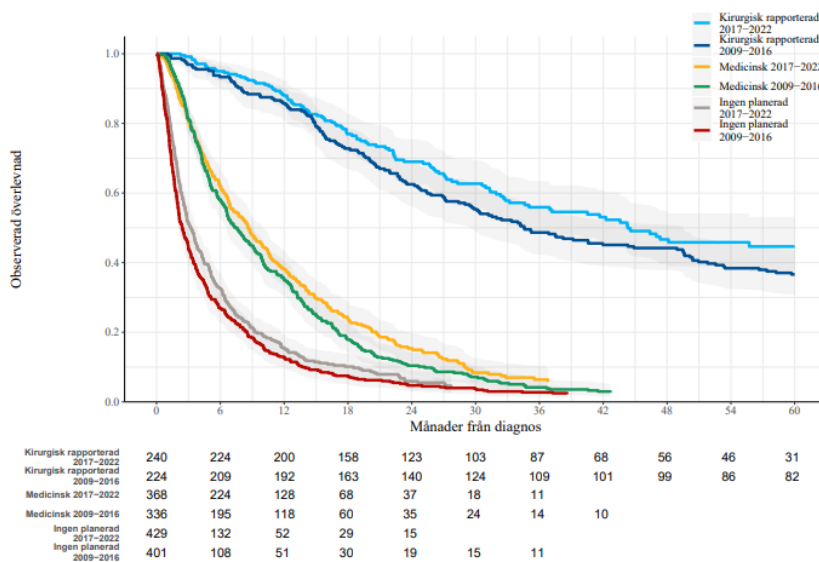
## Bilaga 2 - Observerad överlevnad för gallgångscancer, SweLiv

Observerad överlevnad vid gallgångscancer och gallblåsecancer, svenskt kvalitetsregister för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar, SweLiv. Intrahepatisk gallgångscancer (iCCC) har ICD-10 C22.1.

Observerad överlevnad för gallvägscancerdiagnoserna C22.1 (intrahepatisk gallgångscancer), C23.9 (gallblåsecancer) och C24.0 (perihilar gallgångscancer) under tiden 2009-2022.



Observerad överlevnad, uppdelat per tidsperiod, för patienter med iCCC som genomgått kirurgi, respektive där onkologisk eller ingen tumörbehandling planerats. Diagnosår 2009-2022. Grupperna är inte jämförbara då de selekterats till de olika behandlingarna.



### Bilaga 3 - Indirekta jämförelser med kemoterapier

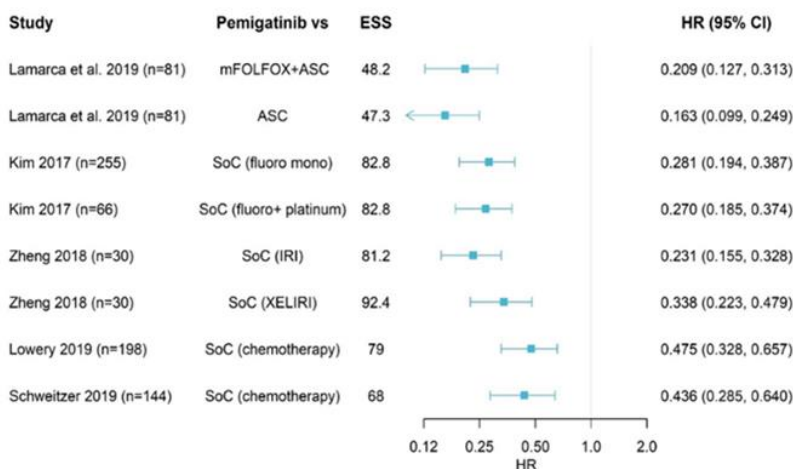
Matchade justerade indirekt jämförelser (MAIC) av behandlingseffekt. Data från enskilda patienter i FIGHT-202 har viktats för att matcha de baslinjekarakteristika som rapporterats för patientpopulationen i jämförelsestudier där olika standardbehandling (SoC) har undersökts [36]. Prognostiska och/eller effektpåverkande variabler som justerats för är ECOG, kön, ålder och albuminnivåer i blodet. Individnivådata har hämtats för patienter i kohort A i FIGHT-202. För jämförelsestudier används aggregerade data. FIGHT-202 kohort A består enbart av patienter där närvaro av FGFR2-fusion/rearrangemang påvisats. Andel patienter med FGFR2-avvikelse är okänt i jämförelsestudier, se figur 1 för information om SoC, patientantal och baslinjekarakteristika så som ålder, andel patienter med intrahepatisk gallgångacancer och ECOG 0-1 redovisas. Skillnader i patientpopulation som inte gått att utjämna för i MAIC är bland annat andel med FGFR2-avvikelse/intrahepatisk kolangiocarcinom. Resultat från företagets indirekta jämförelser visare en relativ behandlingseffekt till fördel för pemigatinib, hasardkvot och ESS (effective sample size) presenteras i figur 2. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader), före och efter MAIC-justering, mot olika standardbehandlingar presenteras i figur 3. Brytpunkt för datainsamling i FIGHT -202 var mars 2019. Under grafer redovisas antal individer före (blå linje, Pemi unadjusted) och efter (röd linje, Pemi weighted) MAIC-justering. Gul linje visar data från patienter i jämförelsestudie.

**Comparison of Baseline Characteristics and Endpoint Availability**

Study Name	N	Treatment	OS	PFS	FGFR2+, %	Median Age, Years	Men, %	Intrahepatic CCA, %	ECOG PS 0-1, %	Albumin Levels ≥35 g/L, %
Abou-Alfa et al (2020) <sup>a</sup>	107	Pemigatinib	Yes	Yes	(100)	56	39	98	95	79
Lamarca et al (2019) <sup>b</sup>	81	ASC + mFOLFFOX	Yes	Yes	NR	65	53	42	100	77
Lamarca et al (2019) <sup>b</sup>	81	ASC	Yes	No	NR	65	46	47	100	74
Kim et al (2017) <sup>c</sup>	255	Fluoropyrimidine alone	Yes	Yes	NR	60	57.3	43.9	91.3	NR
Kim et al (2017) <sup>c</sup>	66	Fluoropyrimidine plus platinum	Yes	Yes	NR	60	57.3	43.9	91.3	NR
Zheng et al (2018) <sup>d</sup>	30	Irinotecan plus capecitabine	Yes	Yes	NR	54	53.3	67	100	NR
Zheng et al (2018) <sup>d</sup>	30	Irinotecan	Yes	Yes	NR	55	63.3	70	100	NR
Lowery et al (2019) <sup>e</sup>	198	SoC (chemotherapy)	Yes	No	NR	62.0	43.4	NR	NR	NR
Schweitzer et al (2019) <sup>f</sup>	144	SoC (chemotherapy)	Yes	No	NR	59.6	56.9	NR	83.6	NR

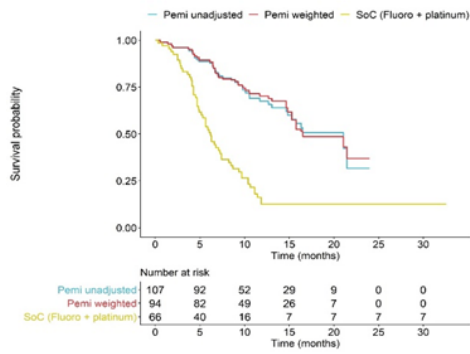
ASC, active symptom control; CCA, cholangiocarcinoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; mFOLFFOX, oxaliplatin, L-folinic acid, and fluorouracil; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SoC, standard of care.

Figur 1. Jämförelse av baslinjekarakteristika och tillgängliga effektmått

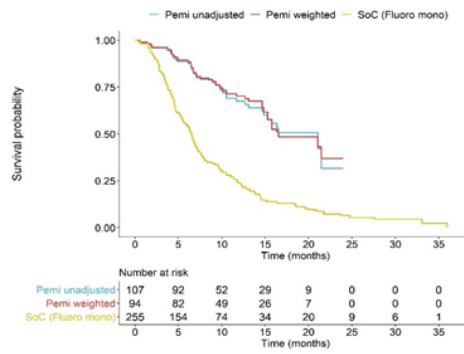


Figur 2. MAIC-viktade hasardkvoter (brytpunkt för datauttag för FIGHT-202 var mars 2019.)

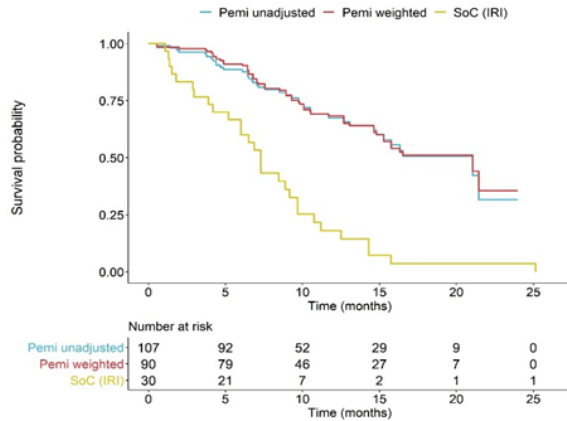
Pemigatinib (FIGHT-202) vs SoC (Fluoro + Platinum) (Kim et al 2017)



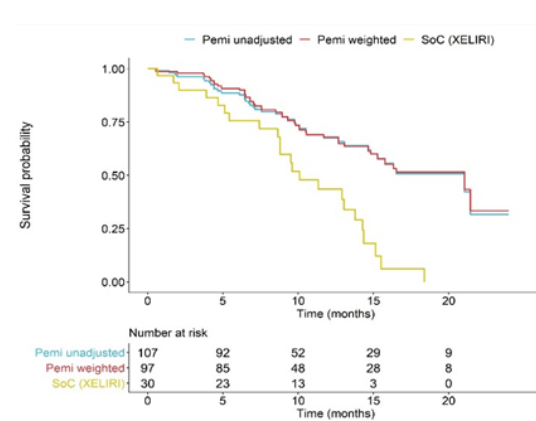
Pemigatinib (FIGHT-202) vs SoC (Fluoro Mono) (Kim et al 2017)



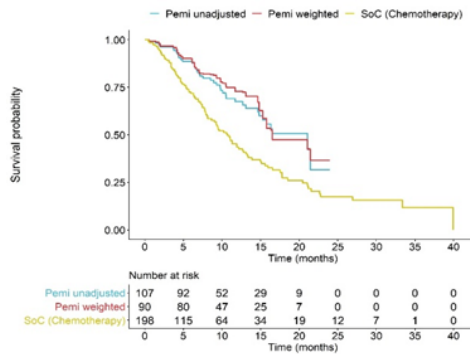
Pemigatinib (FIGHT-202) vs SoC (IRI) (Zheng et al 2018)



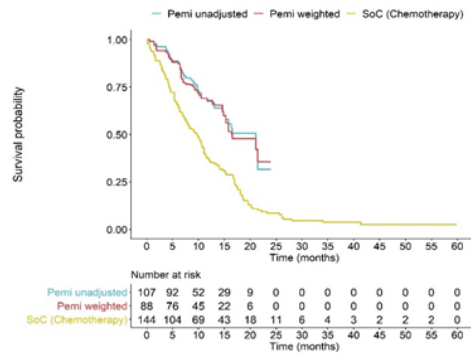
Pemigatinib (FIGHT-202) vs SoC (XELIRI) (Zheng et al 2018)



Pemigatinib (FIGHT-202) vs SoC (Chemotherapy) (Lowery et al 2019)



Pemigatinib (FIGHT-202) vs SoC (kemoterapi) (Schweitzer et al 2019)



IRI, irinotecan; XELIRI, irinotecan + kapecitabin; Pemi, pemigatinib

Figur 3. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader) pemigatinib vs SoC.