

Medicinrådets vurdering vedrørende pemigatinib til behandling af lokalavanceret eller metastatisk cholangiokarcinom



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	27. oktober 2021
Dokumentnummer	123817
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Cholangiokarcinom	6
3.2	Pemigatinib	7
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode.....	8
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Gennemgang af inkluderede studier	9
5.1.3	Studiernes sammenlignelighed.....	13
5.1.4	Databehandling og analyse.....	15
5.1.5	Evidensens kvalitet	17
5.1.6	Effektestimater og kategorier	17
5.1.7	Fagudvalgets konklusion.....	25
6.	Andre overvejelser	26
6.1	Test for FGFR2-fusion.....	26
6.2	Dosisreduktion	26
6.3	Prognose	26
6.4	Behandling ved performancestatus 2 (PS2).....	27
6.5	Begrænsning i datagrundlaget.....	27
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	28
8.	Referencer	29
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	31
10.	Versionslog	33



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at datagrundlaget ikke er tilstrækkeligt til, at den samlede værdi af pemigatinib sammenlignet med best supportive care (BSC – understøttende behandling af de symptomer, der opstår ved sygdomsprogression) til 2. linjebehandling af patienter med intrahepatisk cholangiocarcinom og en FGFR2-fusion eller andet rearrangement kan kategoriseres.

Medicinrådet finder dog, at pemigatinib kan være et bedre behandlingsalternativ end BSC til patienter med performancestatus 0 og 1. I vurderingen lægger Medicinrådet vægt på, at der på trods af et spinkelt datagrundlag er observeret, at 37 % af patienterne opnår respons ved behandling med pemigatinib, og at responset har en median varighed på 7,5 måneder. Bivirkningerne ved lægemidlet kan være alvorlige, men vurderes at kunne afhjælpes, og det forventes samtidig, at de symptomer, patienterne oplever under behandling med BSC pga. deres underliggende sygdom, udskydes ved respons på pemigatinib.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 28. oktober 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien, jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ASC:	<i>Active supportive care</i>
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CCA:	Cholangiokarcinom (<i>cholangiocarcinoma</i>)
CrCl:	Kreatininclearance (<i>Creatinine Clearance</i>)
eCCA:	Ekstrahepatisk cholangiokarcinom
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FGFR2:	<i>Fibroblast growth factor receptor 2</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
iCCA:	Intrahepatisk cholangiokarcinom
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
PSC:	Primær skleroserende cholangitis
TNM:	<i>Tumor, node, metastases</i>
ULN:	<i>Upper limit of normal</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af pemigatinib til behandling af lokalavanceret eller metastatisk cholangiokarcinom er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Incyte Corporation. Medicinrådet modtog ansøgningen den 2. juli 2021.

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken værdi har pemigatinib sammenlignet med *best supportive care* (BSC) for patienter med lokalavanceret eller metastatisk cholangiokarcinom (CCA) med en *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2)-fusion eller andet rearrangement, som har haft tilbagefald af sygdom eller udviser refraktær sygdom efter mindst én linje systemisk behandling?

3.1 Cholangiokarcinom

Cholangiokarcinom er den næsthøypigste form for primær leverkræft efter hepatocellulært karcinom med ca. 200 nye tilfælde i Danmark om året og udgør omkring 3 % af alle gastrointestinale tumorer. Diagnosen er vanskelig at stille, og CCA er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, hvilket medfører, at sygdommen ofte er dødelig, da diagnosen stilles sent. 1-års overlevelsen er ca. 50 %, og 5-års overlevelsen omkring 15 % [1]. Medianoverlevelsen for patienter, der modtager systemisk behandling, er under 1 år [2,3]. Det er svært at finde studier af medianoverlevelsen for patienter med CCA, der er kandidater til 2. linjebehandling, men i et studie af CCA og galdeblærekræft var medianoverlevelsen i 2. linje 6,2 måneder [4].

Ved udgangen af 2016 havde 478 danske patienter CCA, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe. Patienter med CCA er oftest ældre (medianalderen er 71 år), og sygdommen forekommer nogenlunde lige hyppigt hos mænd og kvinder.

CCA opstår i slimhinden i galdevejene, både uden for leveren (ekstrahepatisk CCA, eCCA) og inde i leveren (intrahepatisk CCA, iCCA). For iCCA er incidens og mortalitet dog steget inden for de seneste år, mens det modsatte er tilfældet for eCCA [2,5]. En del af stigningen i iCCA skyldes sandsynligvis, at mange af de patienter, som tidligere blev diagnosticeret med ukendt primær tumor, nu bliver diagnosticeret med iCCA [6]. Ekstrahepatisk CCA opdeles yderligere i perihilar CCA (pCCA) og distal CCA (dCCA). På trods af at der findes en række veletablerede risikofaktorer for at udvikle CCA, hvoraf den mest betydende er primær skleroserende cholangitis (PSC) med eller uden samtidig inflammatorisk tarmsygdom, kan risikofaktorer forklare under 30 % af alle tilfælde, hvilket indikerer, at CCA oftest opstår sporadisk [3]. Andre mindre veletablerede risikofaktorer omfatter cirrose og kronisk viral hepatitis B- eller C-infektion. Symptomer på CCA vil typisk være ikterus (gulst), kolestatisk hudkløe, træthed, vægttab og mavesmerter og kan bl.a. medføre risiko for cholangitis med behov for stentning af galdeveje og galdedræning [7].



TNM (tumor, node, metastases)-klassifikationen bruges til stadieinddeling og er specifik for hver undertype af CCA (iCCA, eCCA) [8]. Stadieinddelingen baseres på antallet af tumorer, vaskulær indvækst og lymfeknudemetastaser, mens tumorstørrelse ikke lader til at være afgørende for prognosen [3,5]. Dog er det eksisterende stadiesystem for iCCA utilstrækkeligt til at prædikere langsigtet prognose og planlægge behandling [3].

3.2 Pemigatinib

Pemigatinib (handelsnavn: Pemazyre) er indiceret til 2. linjebehandling af patienter med lokalavanceret eller metastatisk CCA med en *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2)-fusion eller andet rearrangement, som enten har haft tilbagefald af sygdom eller udviser refraktær sygdom efter mindst én linje systemisk behandling. Pemigatinib er formuleret som en tablet og gives i en dosis af 13,5 mg én gang dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause. Denne cyklus gentages indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Pemigatinib virker ved at blokere enzymer (proteinkinaser), som er del af de receptorer, der kaldes *fibroblast growth factor receptorer* (FGFR). Disse receptorer findes på ydersiden af kræftcellerne og er involveret i vækst og spredning af kræftcellerne. Pemigatinib virker ved at hæmme denne proces.

For at være kandidat til behandling med pemigatinib skal patienterne have en FGFR2-fusion eller andet rearrangement, hvilket næsten udelukkende ses hos patienter med intrahepatisk CCA [9]. Pemigatinib anslås at kunne tilbydes til 6 patienter om året i Danmark, hvilket også anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.

I registreringsstudiet anvendes en test for FGFR2-fusion kaldet FoundationOne. Denne test skelner mellem FGFR-fusion, andet rearrangement og andre forandringer. Testen er ikke standard i Danmark, men udføres på alle de patienter, der indgår i eksperimentel behandling med tocilizumab, hvilket tilbydes alle patienter med god PS og god nyre- og leverfunktion. Den eksperimentelle behandling foregår på Herlev Hospital, og Aarhus Universitetshospital er tilbudt at deltage.

Pemigatinib er et *orphan drug*. Pemigatinib (Pemazyre) blev ikke vurderet i en accelereret proces hos European Medicines Agency (EMA), men fik i marts 2021 en betinget markedsføringsgodkendelse i EU. Markedsføringstilladelsen er betinget af, at firmaet senest i december 2021 indsender de endelige resultater af FIGHT-202-studiet og senest i december 2026 indsender resultaterne af FIGHT-302-studiet (fase 3-studie med sammenligning af virkningen og sikkerheden af pemigatinib vs. kemoterapi med gemcitabin plus cisplatin hos voksne med inoperabelt eller metastatisk cholangiokarcinom med FGFR2-omlejring).

Pemigatinib er et nyt lægemiddel og har dermed ikke andre godkendte indikationer.



3.3 Nuværende behandling

Patienter med sygdom på et meget tidligt stadie tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte. Dette er dog kun muligt hos omkring 30 % af patienterne diagnosticeret med CCA (ca. 60 patienter årligt i Danmark), og risikoen for tilbagefald er høj [9]. For patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom (ca. 140 patienter årligt i Danmark) er standardbehandlingen i 1. linje livsforlængende behandling i form af systemisk kemoterapi med gemcitabin og cisplatin med det sigte at opnå sygdomskontrol og bevare livskvalitet. Der er p.t. ingen veletableret standardbehandling i 2. linje, og patienter tilbydes *best supportive care* (BSC) ¹[3] eller – ved god almen status – eksperimentel behandling. BSC indebærer månedlige kliniske undersøgelser, symptomkontrol, inkl. galdedræning og stentning af galdeveje efter behov, antibiotika, smerte- og kvalmestillende lægemidler, steroider, palliativ stråleterapi og blodtransfusioner samt anden palliativ behandling for symptomer som gulsot og hudkløe.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende pemigatinib til behandling af lokalavanceret eller metastatisk cholangiokarcinom beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Der foreligger ikke et direkte sammenlignende studie til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. I protokollen var der indsat en søgestreng til at identificere og udvælge studier til en indirekte sammenligning.

Ansøger har ikke anvendt søgestrengen fra protokollen, men har i stedet anvendt sit eget systematiske litteraturreview fra 2020 til at identificere og udvælge litteratur til besvarelsen. Ansøger har udvalgt to fuldtekstartikler baseret på resultater fra to kliniske

¹ "Best supportive care (BSC)" og "Active supportive care (ASC)" er tilsvarende og af synonym betydning i denne rapport.



studier. Medicinrådets sekretariat har efterfølgende opdateret søgningen frem til maj 2021 og fandt ikke nye egnede studier.

Derudover er der inkluderet informationer fra det europæiske lægemiddelagenturs (European Medicines Agency, EMA) European Public Assessment Reports (EPAR) for pemigatinib og produktresuméer for de involverede lægemidler.

5.1.2 Gennemgang af inkluderede studier

Data fra de to inkluderede studier fremgår af Tabel 1 og beskrives efterfølgende enkeltvis.

Tabel 1. Oversigt over inkluderede studier

Publikationer	Lægemiddel	Klinisk forsøg og NCT-nummer	Population
Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Abou-Alfa, GK et al. Lancet Oncol. 2020 [9]	Pemigatinib (single-arm)	FIGHT-202 NCT02924376	Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret/metastatisk eller kirurgisk ikke-resektabel CCA med FGFR2-fusion
Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lamarca, A et al. Lancet Oncol. 2021 [4]	FOLFOX vs. active <i>supportive care</i>	ABC-06 NCT01926236	Patienter med avanceret galdevejskræft, der er progredieret på behandling med cisplatin og gemcitabin

FIGHT-202

FIGHT-202 er et multicenterbaseret, enkeltarms, fase 2-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af pemigatinib hos patienter med avanceret eller ikke-resektabel CCA, som tidligere har haft progression efter mindst en tidligere systemisk behandling. 146 patienter blev inkluderet og blev inddelt i tre kohorter afhængigt af fusionsstatus. Kohorte A, B og C bestod af patienter med henholdsvis FGFR2-fusion eller andet rearrangement (n=107), patienter med andre FGF/FGFR-ændringer (n=20) og patienter uden FGF/FGFR-ændringer (n=18). Studiet inkluderede patienter fra januar 2017 til marts 2019.

Pemigatinib blev administreret som oral tabletbehandling med en startdosis på 13,5 mg dagligt i en cyklus på 21 dage (to ugers behandling og en uges pause) frem til



progression, uacceptabel toksicitet, ønske om at udgå af studiet eller behandlers beslutning. Det var tilladt at pausere behandlingen i op til 14 dage for at kontrollere bivirkninger. Hyperfosfatæmi kunne håndteres ved kostmodifikationer, fosfatsænkende terapi eller dosismodifikationer.

Inklusionskriterierne omfattede patienter, der tidligere er progredieret på systemisk behandling, med en ECOG-performancestatus på 0-2, en forventet restlevetid på mindst 12 uger, og patienter med tidligere behandlede – og klinisk stabile – CNS-metastaser uden behov for kortikosteroidbehandling i mindst fire uger. Patienterne skulle også have en tilstrækkelig lever- og nyrefunktion (total bilirubin $< 1,5 \times$ øvre grænse for normalen (ULN) eller $\geq 2,5 \times$ ULN ved Gilbert syndrom eller anden sygdom, der involverer leveren; aspartate aminotransferase og alanine aminotransferase $\leq 2,5 \times$ ULN; serum fosfat \leq ULN og serum-calcium inden for normalområdet. Tilstrækkelig nyrefunktion defineres som kreatininclearance (CrCl) > 30 mL/min.

Eksklusionskriterierne var tidligere behandling med en selektiv FGFR-hæmmer, HIV-infektion, aktiv hepatitis B- eller C-virusinfektion, unormalt ekkokardiogram eller ukontrolleret hjertesygdom, tidligere ektopisk mineralisering eller kalcifikation og tidligere corneale eller retinale forstyrrelser.

Studiets primære endepunkt var objektiv responsrate (ORR) hos patienter med FGFR2-fusion vurderet centralt for alle patienter, som modtog mindst én dosis pemigatinib. Sekundære endepunkter var ORR i de øvrige kohorter, progressionsfri overlevelse (PFS), varighed af respons (DoR), sygdomskontrolrate (DCR (andelen af patienter med sygdomskontrol)), samlet overlevelse (OS) og farmakokinetik. Derudover blev sikkerhed og tolerabilitet vurderet. Tumorrespons blev vurderet ved uafhængigt review v. RECIST 1.1. Sygdom blev vurderet ved CT (eller MRI-scanning afhængigt af investigators ønske) hver 6. uge i de første 12 uger og derefter hver 9. uge.

Studiets eksplorative endepunkter var at vurdere karakteristika, som kunne have indflydelse på respons, resistens og sikkerhed, og blev målt ved brug af tumor- og blodprøver taget ved baseline og under behandling. Derudover blev livskvalitet vurderet ved hjælp af værktøjerne EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BIL21 (sidstnævnte kun USA, UK, Tyskland og Korea).

Ved data-cut i marts 2019 var median opfølgningstid i kohorte A 15,4 måneder (IQR 9,3-19,0) og median behandlingstid 7,2 måneder (3,9-10,9) [9]. Kohorte A inkluderer patienter med henholdsvis FGFR2-fusion eller andet rearrangement (n=107) og er den kohorte fra studiet, der er relevant for Medicinrådets vurdering. I EMAs EPAR præsenteres data fra en opdateret analyse med data-cut i april 2020, hvor median opfølgningstid i kohorte A var 27,91 måneder. Ved data-cut i 2020 er der inkluderet én ekstra patient, og ITT-populationen er derfor 108 patienter i stedet for 107 patienter som i den publicerede studie-artikel[9] .



ABC-06

ABC-06 er et randomiseret, ublindt fase 3-studie, som undersøger effekten af at få tilføjet kemoterapi (FOLFOX) til eksisterende standardbehandling (*Active Supportive Care* (ASC), herefter refereret til som *best supportive care* (BSC)), hos 162 patienter med avanceret galdegangskræft, som er progredieret efter 1. linjebehandling med cisplatin og gemcitabine. I indeværende vurdering af pemigatinib anvendes kun BSC-armen som komparator, idet den afspejler nuværende dansk klinisk praksis.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til BSC plus FOLFOX eller BSC alene.

BSC bestod af tidlig identifikation og behandling af galdevejsrelaterede komplikationer og kræftrelateret symptombehandling, fx drænage af galdeveje, antibiotika, smertestillende, steroider, kvalmestillende, anden palliativ symptomkontrol, palliativ strålebehandling og blodtransfusion.

FOLFOX-regimet indebar behandling med kemoterapi hver 2. uge i op til 12 cykler over 24 uger og bestod af intravenøs behandling med oxaliplatin 85 mg/m², L-folinsyre 175 mg (eller folinsyre 350 mg) og fluorouracil 400 mg/m² på dag 1 og fluorouracil 2.400 mg/m² som kontinuerlig infusion opstartet på dag 1 og afsluttet på dag 3.

Inklusionskriterier var histologisk eller cytologisk verificeret lokalavanceret eller metastatisk galdegangskræft (inkl. cholangiocarcinom (intrahepatisk + ekstrahepatisk), galdeblærekarcinom og *ampullary carcinoma*, se tabel 2), hvor der var dokumenteret radiologisk sygdomsprogression ved behandling med cisplatin og gemcitabin i 1. linje. Behandling med andre systemiske behandlinger (inkl. genbehandling med cisplatin og gemcitabine) var ikke tilladt. Patienter, der var opstartet behandling med 1. linje cisplatin og gemcitabin, men hvor behandling med cisplatin var stoppet pga. toksicitet, kunne indgå i studiet.

Patienterne skulle have en ECOG-performancestatus på 0-1 og en forventet restlevetid på mindst tre måneder samt tilstrækkelig hæmatologisk funktion og tilstrækkelig nyre- og leverfunktion uden eksisterende infektion eller utilstrækkelig "*biliary drainage*". Patienter med klinisk evidens for metastatisk sygdom i hjernen og patienter med hjertesygdom blev ekskluderet.

Studiets primære effektmål for begge behandlingsgrupper var samlet overlevelse, og sekundære endepunkter var PFS og radiologisk respons (kun målt hos patientgruppen i behandling med BSC plus FOLFOX), mens begge behandlingsgrupper blev vurderet i forhold til bivirkninger og livskvalitet. Patienterne i BSC plus FOLFOX-gruppen blev undersøgt ved radiologisk evaluering ved behandlingsstart, hver 12. uge under behandling samt efter endt behandling og indtil sygdomsprogression. Patienter i BSC-gruppen alene blev ikke regelmæssigt radiologisk evalueret, men scanning var tilladt ved klinisk indikation.



Studie- og patientkarakteristika

Tabel 2. Baselinekarakteristika FIGHT-202, kohorte A og ABC-06, BSC-kohorte

	FIGHT-202 Kohorte A (n=107)	ABC-06 BSC (n=81)
Køn		
Kvinde (%)	65 (61 %)	44 (54 %)
Alder, år		
Median	56 (26-77)	65 (59-72)
< 65	82 (77 %)	-
Interval		26-81
Platinresistente		47 (58 %)
Platinfølsomme		34 (42 %)
Sygdomsstadie[§]		
Lokalavanceret		15 (19 %)
Metastatisk	88 (82 %)	66 (81 %)
Tumorplacering		
Intrahepatisk	105 (98 %)	38 (47 %)
Ekstrahepatisk	1 (1 %)	19 (23 %)
Galdeblære	-	17 (21 %)
Ampulla ^{§§}	-	7 (9 %)
Andet/manglende data	1 (1 %)	-
Histologi		
Adenokarcinom		74 (91 %)
Andre ^{§§§}		7 (9 %)
ECOG-performancestatus		
0	45 (42 %)	28 (35 %)
1	57 (53 %)	52 (64 %)
2	5 (5 %)	-
Mangler	-	1 (1 %)
Tidligere operation	38 (36 %)	38 (47 %)
Tidligere strålebehandling	28 (26 %)	-
Antal tidligere systemiske behandlinger for avanceret metastatisk sygdom^{§§§§}		
1	65 (61 %)	
2	29 (27 %)	
≥ 3	13 (12 %)	
Tidligere cisplatin og gemcitabin	-	81
Varighed, måneder		4,8 (2,9-5,3)
≥ 6 måneder		6 (7 %)

[§]Stratifikationsfaktor, ^{§§}Distalt cholangiokarcinom, ^{§§§}Planocellulær, adenoplanocellulær og ikke-specificeret, ^{§§§§}Maksimalt 5 tidligere behandlinger hos patienter med FGFR2-fusion.



5.1.3 Studiernes sammenlignelighed

Fagudvalget har følgende kommentarer til studierne sammenlignelighed på tværs og i forhold til en tilsvarende dansk population:

Tumor:

I FIGHT-202 var studiepopulationen begrænset til patienter med avanceret eller ikke-resektabel CAA, som var progredieret efter mindst én tidligere systemisk behandling, og hovedparten af patienternes tumorer var intrahepatiske (98 %). I ABC-06 var patienter med forskellige typer af avanceret galdegangskræft inkluderet (CCA (70 %), galdeblærekraft (21 %) og ampulla (distalt cholangiocarcinom) (9 %)).

Mutationsstatus:

Kohorte A i FIGHT-202-studiet inkluderer udelukkende patienter med FGFR2-fusioner. I ABC-06 er andelen af patienter med disse mutationer ikke rapporteret. Andelen af patienter i ABC-06 med iCCA var 47 % (n=38), og heraf må andelen med FGFR2-fusion antages at være meget begrænset. Det er estimeret, at omkring 10-16 % af patienter med iCCA har FGFR2-fusion, hvilket i så fald kan omregnes til maks. 6 patienter i ABC-06 med FGFR2-fusion.

Jf. protokollen er der studier, som associerer tilstedeværelse af FGFR2-fusioner med en bedre prognose [10]. Medicinrådet bad ansøger redegøre herfor, da dette forhold kan have indvirkning på tolkningen af effektforskelle ved sammenligning med ABC-06, hvor FGFR2-fusion ikke er et inklusionskriterie.

Ansøger har fremhævet et studie af Jain et al. [12], der undersøger den prognostiske effekt af FGFR2-fusion. Studiet inkluderer 374 patienter med forskellige typer af avanceret galdegangskræft, hvoraf 95 havde FGFR-fusion (heraf 63 med FGFR2). Der sås en længere overlevelse hos patienter med FGFR-fusion sammenlignet med patienter uden FGFR-fusion (37 mdr. (95 % CI 24-65) vs. 20 mdr. (95 % CI 17-26)) [12]. Når patienter, der tidligere var behandlet med en FGFR-hæmmer (N=36), blev ekskluderet, var de tilsvarende tal henholdsvis 30 og 20 måneders median overlevelse ($p < 0.003$). Overlevelsen for patienter med forskellige typer af FGFR-fusion adskilte sig dog ikke fra hinanden [12]. En af begrænsningerne ved studiet – udover at det er retrospektivt og baseret på et begrænset antal patienter – er, at overlevelsedata er kalkuleret samlet for patienter i forskellige behandlingslinjer, som også har modtaget forskellige typer behandling. Det kan betyde, at den bedre overlevelse hos patienter med en form for FGFR-fusion muligvis kan tilskrives en bedre prognose hos de patienter, der er tidligere i deres sygdomsforløb, snarere end for den patientgruppe, der er aktuel for indikationen i denne vurdering.

Herudover har sekretariatet fundet et review fra 2020, der omhandler den prognostiske betydning af FGFR2-fusion [10]. Dette review understøtter den manglende viden om betydningen af FGFR2, idet nogle studier har vist længere overlevelse hos patienter med FGFR2-fusion, mens andre ikke har fundet nogen sammenhæng [10].

Fælles for de inkluderede studier i reviewet, der også inkluderer ovenstående studie af Jain et al., er, at de er retrospektive, baseret på meget få patienter, inkluderer flere



undertyper af galdegangskræft eller flere forskellige typer af FGFR-fusion, samt at ingen af studiepopulationerne er repræsentative for indikationen for pemigatinib, da ingen af studierne er baseret på tidligere behandlede patienter, der har haft tilbagefald af sygdom eller udviser refraktær sygdom.

Udover ovenstående studie inkluderer reviewet et studie fra 2014 baseret på 12 CCA-patienter med FGFR2-fusion, for hvem der sås en længere medianoverlevelse (123 mdr. (95 % CI, 51-123 mdr.)) sammenlignet med CCA-patienter uden FGFR2-fusion (37 mdr. (95 % CI, 24-49 mdr.)) [11]. Dette var dog baseret på en patientgruppe, der kunne behandles kirurgisk og dermed adskiller sig markant mht. prognose end patientgruppen for nærværende indikation.

Derudover henvises til to studier, baseret på henholdsvis 3 og 7 CCA-patienter med FGFR2-fusion, som finder, at der ikke er en sammenhæng mellem FGFR2-fusion og overlevelse [13,14].

På baggrund af ansøgers svar og det tilgængelige data vedrørende dette spørgsmål vurderer fagudvalget, at FGFR2-fusioner medfører en vis grad af positiv prognostisk værdi, men at omfanget af denne er uklar og muligvis ikke klinisk relevant.

Overvejelser om dette forhold gennemgås yderligere under andre overvejelser, afsnit 6.3.

Performance status:

Patienterne i FIGHT-202-studiet kunne indgå med en PS på 0-2, mens patienterne i ABC-studiet alle havde en PS på 0-1. Dog er det kun 5 % (n=5) af patienterne i FIGHT-202-studiet, der har PS 2. Fagudvalget bemærker, at forskellen ikke vurderes at påvirke resultaterne i væsentlig grad, og at størstedelen af patienterne i Danmark, som forventes at blive tilbudt behandling med pemigatinib, vil være i PS 0-1.

Tidligere behandling:

I Kohorte A i FIGHT-202-studiet var 61 % af patienterne behandlet med én tidligere linje systemisk behandling, mens 27 % var behandlet to gange, og 12 % var behandlet 3 gange eller derover (maks. 5 behandlinger). 69 patienter (65 %) i kohorte A er tidligere behandlet med gemcitabine plus cisplatin. I ABC-studiet er alle patienter tidligere behandlet med gemcitabine plus cisplatin. Fagudvalget bemærker, at det ikke er muligt at vurdere betydningen af antallet af tidligere behandlingslinjer ift. effekten af pemigatinib hos patienterne, da flere tidligere behandlingslinjer både kan skyldes, at patientens sygdom er mere fremskreden, og at sygdommen ikke er så aggressiv, så patienten har kunnet tåle flere behandlinger.

Senere behandlingslinjer:

Det var tilladt for patienterne i FIGHT-202 at modtage behandling efter stop af pemigatinib. For 35 patienter i hele FIGHT-202 er der information om efterfølgende behandlinger. Det var tilladt for patienterne i ABC-06 at modtage eksperimentel behandling ved progression (i fase 1-studier). 8 (10 %) ud af de 81 patienter i BSC-armen



modtog efterfølgende behandling med kemoterapi uden for protokol, mens 3 patienter (4 %) modtog eksperimentel behandling.

Tabel 3. Sammenligning af anvendte studier

	FIGHT-202	ABC-06
Studiedesign	Fase 2, single-arm	Randomiseret fase 3, multicenter, ublindet
Population	Cholangiocarcinom, inkl. FGFR2-ændringer	Galdegangskræft, kun patienter fra Storbritannien
Intervention	Pemigatinib	mFOLFOX + BSC
Komparator	-	BSC alene
Primært endepunkt	ORR	OS
Sekundære endepunkt	Responsvarighed, PFS (RECIST 1.1), sygdomskontrolrate, OS	PFS, (RECIST 1.1), radiologisk respons, uønskede hændelser, livskvalitet
Median opfølgningstid	27,91 måneder	21,7 måneder

Fagudvalget vurderer, at de anvendte studier, på trods af stor heterogenitet, må antages at være den bedste mulighed for en sammenligning mellem behandling med pemigatinib og BSC.

5.1.4 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Datagrundlaget for vurderingen består af et fase 2-studie (FIGHT-202) uden kontrolarm og data fra et fase 3-studie (ABC-06), som sammenligner BSC med kemoterapi som tillæg til BSC. Jf. afsnit 5.1.2 er studiepopulationen i ABC-06 ikke direkte sammenlignelig med den relevante population i det kliniske spørgsmål (svarende til indikationen for pemigatinib). Datagrundlaget er meget heterogent, og der findes ikke en direkte sammenligning mellem pemigatinib og BSC. Analyseresultaterne i denne vurdering skal derfor fortolkes med forbehold.

I det følgende gennemgås datagrundlaget for de ønskede effektmål i denne vurdering.

Overlevelse:

For effektmålet OS har ansøger indsendt data fra en indirekte sammenligning af pemigatinib vs. *best supportive care* ved en *Matching Adjusted Indirect Comparison* (MAIC-analyse). Ved en MAIC-analyse er det muligt at justere for udvalgte forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne



påvirke effekten af interventionen (*effect modifiers*), eller som har prognostisk betydning (*prognostic factors*). Denne metode giver kun mening i en sammenligning af to eller flere lægemidler, når der findes tilgængelige data på individniveau for mindst det ene lægemiddel. Dernæst skal der justeres for alle effektmodificerende (og prognostiske) variable, da analysen ellers vil være *biased*.

I ansøgers MAIC-analyse er data på patientniveau fra FIGHT-202 justeret i forhold til forskelle i patientkarakteristika fra ABC-06, og sammenligningerne er udført ved vægtede analyser (*parametric survival models and Cox proportional hazard models*).

Der er i MAIC-analysen justeret for parametrene alder, køn, ECOG-performancestatus og albuminniveau. Analysen er ikke justeret for FGFR2-fusion, da der ikke er screenet for denne fusion i ABC-06. Dog er antallet af patienter med FGFR2-fusion i ABC-06-studiet formodentlig meget begrænset (se afsnit 5.1.3).

Ansøger beskriver, at patienterne i den vægtede FIGHT-202-population er ca. 10 år ældre, at en større andel var mænd, samt at en større andel havde performancestatus 0-1 og et lavere albuminniveau end i den oprindelige FIGHT-202-population. Baseret på disse karakteristika skriver ansøger, at det ikke er klart, hvordan justeringen påvirker den vægtede analyse ift. en naiv ikke-statistisk sammenligning. Dette begrundes med, at en population med flere patienter med performancestatus 0-1 og med lavere albuminniveau kan påvirke effekten positivt, mens en population med højere alder kan påvirke effekten negativt.

Både resultater for den vægtede og uvægtede analyse vil blive præsenteret i resultatgennemgangen.

Tabel 4. Sammenligning af baselinekarakteristika – Pemigatinib (FIGHT 202) vs. BSC (ABC-06)

Behandling (studie)	N	Alder	Køn (andel mænd)	ECOG	ALB-35
Pemigatinib ujusteret (FIGHT-202)	108	55,2	38,9	95,4	78,7
Pemigatinib vægtet (FIGHT-202)	54,2	65,0	46,0	100,0	74,0
BSC (ABC-06)	81,0	65,0	46,0	100,0	74,0

Responstrater og PFS:

Det var ikke muligt for ansøger at foretage en MAIC-analyse for effektmålene responstrate og PFS, da der i ABC-06 ikke var indsamlet data for PFS og responstrate for patienterne i BSC-armen. Effektmålene ORR og PFS kan derfor ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder, og data gennemgås i stedet kvalitativt.

Uønskede hændelser:

Ansøger har ikke foretaget en sammenligning mellem pemigatinib og *best supportive care* vedrørende effektmålet uønskede hændelser. Effektmålet kan derfor ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder, og data gennemgås i stedet kvalitativt.



Livskvalitet:

Ansøger har indsendt en præsentation fra ASCO 2021 vedr. livskvalitet fra FIGHT-202 [15]. Livskvalitetsdata for ABC-06-studiet er endnu ikke publiceret. Effektmålet kan derfor ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder, og data gennemgås i stedet kvalitativt.

Opfølgningstider:

Ansøger har i sin ansøgning anvendt resultater fra det første data-cut i FIGHT-202 fra april 2019. I EMAs EPAR er der opgivet resultater fra FIGHT-202 med et data-cut i april 2020 for effektmålene ORR, DoR, PFS og median OS. Jf. protokollen ønsker Medicinrådet at anvende resultater med længst mulig opfølgningstid. Ansøger har efter forespørgsel fra Medicinrådet efterfølgende indsendt opdaterede data baseret på et data-cut i april 2020, hvilket anvendes i denne rapport.

5.1.5 Evidensens kvalitet

Der er primært tale om en kvalitativ sammenligning på baggrund af et ukontrolleret studie for interventionen. Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for non-komparative studier. Der er derfor hverken udarbejdet en Risk of Bias-profil eller en GRADE-profil. På baggrund af disse forhold vil evidensens kvalitet dog som udgangspunkt være meget lav.

5.1.6 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 5. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median overlevelse (3 mdr.)	Kritisk	12,2 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,21 (0,15-0,29)	Stor merværdi	Kan ikke kategoriseres
	Overlevelseshastighed efter 6 måneders behandling (10 %-point)		53,5 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Objektiv responsrate	Andel patienter, som opnår objektiv respons (30 %-point)	Kritisk	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (≥ 10 point)	Kritisk	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Uønskede hændelser	Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser (5 %-point)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser (narrativ vurdering)		Se side 22 for gennemgang af bivirkningsprofil				
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					



Samlet overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommen er forbundet med høj dødelighed og forventet kort restlevetid for patienterne. Det er derfor afgørende, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som median OS, hvilket afspejler OS for den samlede patientpopulation, og ved overlevelseshastighed efter 6 måneder, som viser, hvor stor en gruppe af patienterne der opnår en længerevarende effekt af behandlingen. Hvis data for medianoverlevelse ikke er tilgængeligt, ønskede fagudvalget at se data for median PFS. Data for PFS er udeladt i følgende afsnit, da vi har modtaget data for medianoverlevelse. Det bemærkes dog, at der i den økonomiske analyse er udført en MAIC-analyse for PFS-data, hvori FOLFOX-armen fra ABC-06-studiet anvendes. Medicinrådet fastsatte i protokollen, at en forskel på henholdsvis 3 måneder og 10 %-point var klinisk relevante forskelle for median OS og overlevelseshastighed.

Median OS

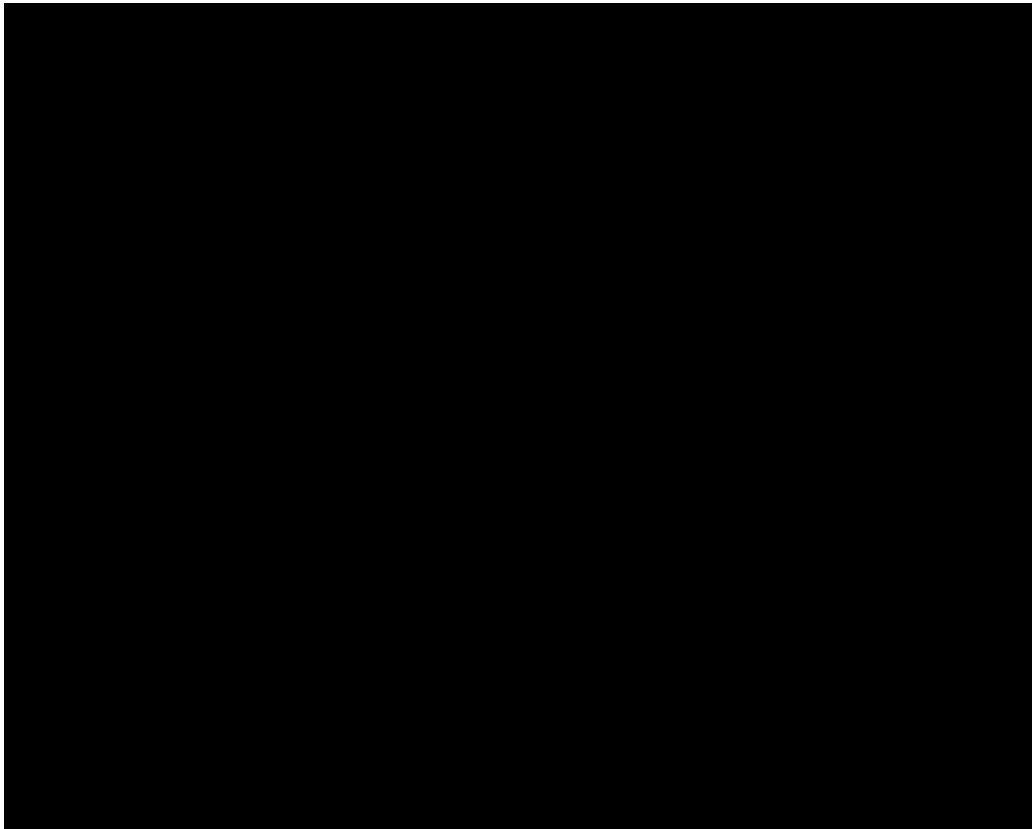
Ansøger har til MAIC-analysen beregnet median OS for både den vægtede og ujusterede population i FIGHT-202 (Tabel 6). Estimerne stammer fra den seneste opfølgning, som også anvendes i EPAR med en median opfølgningstid på 27,1 måneder for pemigatinib. Data for BSC-armen fra ABC-06-studiet har en median opfølgningstid på 21,7 måneder. I ansøgningen indgår også en overlevelseshastighed baseret på samme data-cut (Figur 1).

Tabel 6. Median OS for den ujusterede og vægtede patientpopulation fra FIGHT-202 samt ujusteret median OS fra ABC-06 baseret på data fra data-cut i april 2020

Behandling (studie)	N/ ESS	Events	Median (95 % CI)
Pemigatinib ujusteret (FIGHT-202)	108	63	17,48 (14,42-22,93)
Pemigatinib vægtet (FIGHT-202)	54,2	39	17,38 (14,82-30,13)
BSC (ABC-06)	81,0	74	5,18 (4,10-5,78)



Overlevelseskurve



Median overlevelse er i den vægtede analyse 17,38 måneder for patienter behandlet med pemigatinib og 5,18 måneder for patienter, der har modtaget BSC, hvilket giver en forskel i medianoverlevelse på 12,2 måneder mellem behandlingerne og dermed overstiger den fastsatte MKRF. Dog er der ikke udført en statistisk analyse for forskellen, og på den baggrund kan den foreløbige værdi af pemigatinib vedr. medianoverlevelse ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Overlevelsesrate ved 6 måneder

Efter 6 måneder var overlevelsesraten efter behandling med pemigatinib i FIGHT-202 88,6 % (80,8-93,4), og i BSC-armen i ABC-06-studiet var den 35,5 % (25,2-46,0), hvilket giver en absolut forskel på 53,1 %-point, som derved overstiger MKRF (10 %-point). Dog er der ikke udført en statistisk analyse af forskellen, og de 53,1 %-point kan derfor ikke bruges som et solidt estimat for forskellen, men blot som en indikation af effekten. Derfor kan den foreløbige værdi af pemigatinib vedr. overlevelsesrate ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den relative effektforskel fra ansøgers vægtede MAIC-analyse fra april 2020 viser en HR på 0,21 (CI 95 %: 0,15-0,29), og baseret på den relative effektforskel har pemigatinib en **stor merværdi** for effektmålet samlet overlevelse.



Samlet vurdering af effektmålet OS

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi vedr. effektmålet OS for behandling med pemigatinib sammenlignet med BSC ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder. Den relative forskel mellem behandlingerne (HR 0,21 (95 % CI 0,15-0,29)) indikerer en stor merværdi, men fagudvalget fremhæver her, at datagrundlaget, som den bygger på, er spinkelt. Den mulige positive prognostiske effekt af FGFR2-fusion er med det eksisterende datagrundlag ikke mulig at vurdere størrelsen af. Fagudvalget vurderer dog, at det er tvivlsomt, om den prognostiske effekt er af klinisk betydende relevans (se afsnit 5.3.1 og 6.3).

På trods af betydelige usikkerheder ved sammenligningen fremhæver fagudvalget dog, at effekten af pemigatinib ser lovende ud, idet median OS og OS-rate ved 6 måneder er væsentligt højere for patienter behandlet med pemigatinib end for patienter, der har modtaget BSC.

Fagudvalget oplyser, at der pågår et klinisk randomiseret fase 3-studie, hvor behandling med pemigatinib direkte sammenlignes med dansk standardbehandling (cisplatin/gemcitabin) til patientgruppen i 1. linje.

Objektiv responsrate

Som beskrevet i protokollen er effektmålet ORR kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da effektmålet belyser behandlingsrespons og afspejler interventionens effekt på tumorstørrelse. Derudover vurderer fagudvalget, at et væsentligt tumorsvind ofte vil bevirke en reduktion i patientens sygdomsbyrde, og selv en mindre reduktion af tumorbyrden i galdeveje vil lindre ikterus (gulsot), kolestatisk hudkløe, reducere behov for stenting af galdeveje og mindske risiko for cholangitis.

Jf. RECIST, vers. 1.1 [16], defineres komplet og partielt respons således:

- Komplet respons (CR): Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri. Alle tumorlæsioner (defineret som mål-læsioner ved første kontrol) er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsionernes størrelse sammenlignet med baseline.

Objektiv respons (OR) opnås for en patient, hvis responset for en patients sygdom er klassificeret som CR eller PR, og den objektive responsrate (ORR) defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Respons ved behandling med pemigatinib sås hos 37,0 % (CI 95 % 27,94-46,86) af patienterne (data-cut i april 2020). Der er ikke målt respons for BSC-armen i ABC-06-studiet. Fagudvalget vurderer dog, at det er rimeligt at antage, at responsraten hos patienter i 2. linje, der ikke modtager andet end symptomlindrende behandling, er tæt på 0 %. Ud fra denne betragtning må det formodes, at forskellen i responsrate mellem patienter behandlet med pemigatinib og patienter i BSC-behandling er større end den fastsatte MKRF på 30 %-point. Dog er det ikke muligt at lave en foreløbig kategorisering på denne baggrund, da forskellen bygger på en antagelse og ikke observerede hændelser



fra et klinisk studie. Derfor kan effekten af pemigatinib vedr. effektmålet responsrate ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Ved data-cut i april 2020 havde 4 patienter (3,7 %) opnået komplet respons og 36 patienter (33,3 %) et partielt respons. I EPAR præsenteres også median varighed af respons (DoR) på 8,08 måneder (95 % CI: 5.65, 13.14), hvilket suppleres med en DoR \geq 6 måneder hos 23 patienter, der responderede (57,5 %) og en DoR \geq 12 måneder hos 10 patienter, der responderede. DoR er et udtryk for, hvor stor en procentdel af de patienter, som har et komplet eller partielt respons, der har et vedvarende respons efter henholdsvis 6 og 12 måneder.

Fagudvalget bemærker, at objektiv responsrate i dette tilfælde vurderes at være et meget relevant effektmål, idet patienter med FGFR2-fusion kan have en bedre prognose end andre patienter med CCA (se afsnit 5.1.3 og 6.3 for yderligere detaljer). Da data for komparator indeholder patienter med og uden FGFR2-fusion, kan det medføre usikkerhed i vurderingen af effektmålet overlevelse, men ikke i tilsvarende grad for ORR.

Samlet vurdering af effektmålet ORR

Fagudvalget vurderer, at pemigatinibs effekt vedr. effektmålet ORR samlet set ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer dog, at responsraten i FIGHT-202-studiet indikerer, at der er en positiv effekt ved behandling med pemigatinib.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af pemigatinibs værdi for patienterne, da livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient – især idet behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Derudover forventes dette effektmål at kunne give en indikation af, hvorvidt bivirkningerne påvirker patientens livskvalitet.

Livskvalitet blev i protokollen ønsket opgjort som ændring i point på scoringsskalaen i spørgeskemaet EORTC QLQC30, der går fra 0-100. Ansøger har ikke indleveret data opgjort på ændring i point, men henviser til en poster præsenteret på ASCO-konferencen i 2021 med resultater baseret på 100 af de 107 patienter i kohorte A i FIGHT-202-studiet. Disse resultater indikerer, at patienter med enten komplet respons (CR), delvist respons (PR) eller stabil sygdom (SD) oplevede marginale ændringer i livskvalitet fra baseline (gennemsnitlig ændring fra baseline) målt ved "overall health status scores over time".

I EPAR står derudover, at der er tilgængelige data for gennemsnitlig og median ændring fra baseline målt ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-BIL21, og at disse ikke viser nogen konsistente tendenser.

Samlet vurdering af effektmålet livskvalitet

Fagudvalget vurderer, at pemigatinib samlet set har en værdi vedr. livskvalitet, der ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget bemærker, at det ikke er muligt at konkludere noget på baggrund af det tilgængelige data for livskvalitet, men at der ikke ser ud til at være nogen markante



ændringer fra baseline, og at der derudover ikke er noget, der tyder på, at pemigatinib påvirker livskvaliteten negativt.

Uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Vægtningen af effektmålet som vigtigt skyldes, at patienterne har en dårlig prognose og mange symptomer, og at fagudvalget derfor forventer, at patienterne vil tolerere et vist niveau af bivirkninger. Fagudvalget ønskede bivirkninger belyst ved antallet af grad 3-4 uønskede hændelser defineret ved CTCAE og derudover en kvalitativ vurdering.

Uønskede hændelser grad 3-4

59,8 % af patienterne behandlet med pemigatinib oplevede uønskede hændelser grad 3-4. I ABC-06 oplevede 35 (43 %) af patienterne en grad 3-hændelse og 3 (4 %) en grad 4-hændelse.

Ansøger har ikke angivet et relativt effekttestimat for forskellen mellem antallet af uønskede hændelser ved behandling med pemigatinib vs. BSC, og pemigatinib kan derfor ikke tildeles en foreløbig værdi vedr. effektmålet uønskede hændelser grad 3-4.

Kvalitativ gennemgang

Til den kvalitative gennemgang er anvendt produktresumé og EMAs EPAR for pemigatinib.

For pemigatinib (alle inkluderede patienter i FIGHT-202) var de mest almindelige bivirkninger hyperfosfatæmi (60,5 %), alopecia (hårtab) (49,7 %), diarré (46,9 %), negletoksicitet (44,9 %), træthed (43,5 %), kvalme (41,5 %), dysgeusi (smagsforstyrrelser) (40,8 %), stomatitis (mundbetændelse) (37,4 %), forstoppelse (36,7 %), mundtørhed (34,0 %), tørre øjne (27,9 %), artralgi (ledsmerter) (25,9 %), hypofosfatæmi (23,1 %), tør hud (21,8 %) og palmar-plantar erytrodysæstesi-syndrom (hånd/fod-syndrom) (16,3 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var hyponatriæmi (2,0 %) og stigning i blodkreatinin (1,4 %). Ingen alvorlige bivirkninger førte til dosisreduktion af pemigatinib. En alvorlig bivirkning med hyponatriæmi (0,7 %) førte til dosisafbrydelse. En alvorlig bivirkning med kreatininstigning i blodet (0,7 %) førte til seponering af pemigatinib.

Alvorlige bivirkninger i form af øjenlidelser var nethindeløsning (0,7 %), non-arteritisk iskæmisk opticusneuropati (0,7 %) og okklusion af nethindearterien (0,7 %).

Bivirkninger af særlig interesse

I FIGHT-202 var der særlig interesse for følgende bivirkninger: hyper- og hypofosfatæmi, serøse nethindeløsninger og negletoksicitet.

Hyper- og hypofosfatæmi

Hyperfosfatæmi blev rapporteret hos 60,5 % af alle patienter behandlet med pemigatinib (57,9 % i kohorte A sammenlignet med 65,0 % og 66,7 % i kohorte B og C). Ingen af reaktionerne var alvorlige (\geq grad 3) eller førte til seponering af pemigatinib. Dosisafbrydelse forekom hos 1,4 % af patienterne og reduktion hos 0,7 % af patienterne.



Håndtering af hyperfosfataemi er angivet i produktresumeeet. Fagudvalget bemærker, at hyperfosfataemi ikke er noget, som fylder meget i klinikken, og at det kan afhjælpes ved hjælp af kost og evt. medicin.

Hypofosfataemi blev rapporteret hos 25,2 % i kohorte A. Ingen af hændelserne var alvorlige, medførte seponering eller dosisreduktion.

Serøs nethindeløsning

Serøs nethindeløsning forekom hos 4,8 % af alle patienter behandlet med pemigatinib. Reaktionerne var generelt ikke alvorlige (grad 1-2) (3,4 %), men hos én patient (0,7 %) blev der observeret alvorlig (grad 3-4) nethindeløsning. To bivirkninger med nethindeløsning (0,7 %) og løsning af øjets pigmentepitel (0,7 %) førte til dosisafbrydelse. Ingen af reaktionerne førte til dosisreduktion eller seponering af pemigatinib. Fagudvalget finder ikke, at det er muligt at konkludere, om tilfældet af alvorlig nethindeløsning, der blev observeret hos én enkelt patient, kan tilskrives en bivirkning af pemigatinib. Fagudvalget er opmærksom på, at der i produktresumeeet er beskrevet en procedure for kontrol af patienternes øjne ved opstart og under behandling med pemigatinib.

Negletoksicitet

Negletoksicitet var primært ikke alvorlig (grad 1-2). Ingen hændelser var alvorlige eller førte til seponering. Få patienter måtte pausere behandlingen eller dosisjustere (4,1 % og 3,4 %). De oftest rapporterede hændelser (≥ 5 %) i kohorte A var onychomadesis (svampeinfektion) (12,1 %), misfarvning af negle (11,2 %), onycholysis (negleplade er separeret fra neglelaget) (9,3 %), negledystrofi (dårlig negledannelse) (9,3 %), paronychia (bløddelsinfektion i neglevolden) (8,4 %) og onychoclasia (knækkede negle) (8,4 %).

Best supportive care

BSC bestod i studiet af tidlig identifikation og behandling af galdevejsrelaterede komplikationer og kræftrelateret symptombehandling, fx dræning af galdeveje, antibiotika, smertestillende, steroider, kvalmestillende, anden palliativ symptomkontrol, palliativ strålebehandling og blodtransfusion.

42 (52 %) patienter i BSC-armen oplevede en grad 3-5-hændelse. Heraf var 35 en grad 3-hændelse og 3 en grad 4-hændelse. 4 (5 %) patienter døde pga. infektion eller "biliary event". De grad 3-5-hændelser, som oftest blev rapporteret, var: anoreksi (7 %), anæmi (1 %), diarré (2 %), opkastning (5 %), hypertension (1 %), "biliary events" (21 %), infektioner (6 %), fatigue (7 %) og neutropeni (1 %).

Fagudvalget vurderer, at disse hændelser ved behandling med BSC stemmer overens med, hvad de ser i klinikken.

Samlet vurdering vedr. effektmålet uønskede hændelser

Fagudvalget vurderer, at pemigatinib samlet set har en værdi vedr. uønskede hændelser, der ikke kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningerne ved pemigatinib generelt er mulige at afhjælpes. Fagudvalget er opmærksom på risikoen for udvikling af nethindeløsning og alvorligheden heraf.



Fagudvalget vurderer, at de behandlingskrævende symptomer, sygdommen medfører under nuværende standardbehandling (BSC), forventes at blive udskudt ved respons på pemigatinib, hvilket antages at have en positiv indflydelse på patienternes livskvalitet.

5.1.7 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af pemigatinib sammenlignet med BSC til 2. linjebehandling af patienter med cholangiocarcinom ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder.

Vurderingen er baseret på et enkeltarms fase 2-studie af pemigatinib hos CCA-patienter med FGFR2-fusion eller andet rearrangement og BSC-armen i et fase 3-studie med patienter med avanceret galdegangskræft som komparator. De to studier er meget heterogene, og datagrundlaget for sammenligningerne er derfor meget usikkert.

Fagudvalget anser dog datagrundlaget som det for nuværende bedst tilgængelige til at vurdere effekten af pemigatinib. Der pågår i øjeblikket et klinisk randomiseret fase 3-studie, hvor behandling med pemigatinib i 1. linje sammenlignes *direkte* med dansk standardbehandling (cisplatin/gemcitabin) til patienter med cholangiocarcinom med FGFR2-fusion eller andet rearrangement.

Dog vurderer fagudvalget, at pemigatinib er et bedre behandlingsalternativ end *best supportive care* til en patientgruppe, som p.t. ikke har et behandlingstilbud. Fagudvalget begrundet dette med følgende:

For det kritiske effektmål "samlet overlevelse" er der fundet forskelle i henholdsvis median overlevelse (12,2 mdr.) og overlevelsesrate (53,5 %-point), som oversteg de mindste klinisk relevante forskelle, og den relative forskel (HR: 0,21 (0,15-0,29)) indikerede en stor merværdi. Dog bemærker fagudvalget, at muligheden for en positiv prognostisk værdi af FGFR-2-fusion medfører yderligere usikkerhed på effektmålet overlevelse.

For det kritiske effektmål "objektiv responsrate" er responsraten ved behandling med pemigatinib 37 %, mens responsraten hos patienter i 2. linje, der ikke modtager andet end symptomlindrende behandling, antages at være tæt på 0 %.

For det kritiske effektmål "livskvalitet" var det ikke muligt at konkludere noget på baggrund af det tilgængelige data.

For det vigtige effektmål "uønskede hændelser" er bivirkningsprofilerne meget forskellige. Bivirkningerne ved pemigatinib vurderes generelt at være mulige at afhjælpe i klinikken, og der er opmærksomhed på risikoen for udvikling af nethindeløsning. Samtidig vurderes det, at de behandlingskrævende symptomer, sygdommen medfører, og som behandles via BSC, forventes at blive udskudt, når patienterne oplever respons under behandling med pemigatinib. Dette antages at have en positiv indflydelse på patienternes livskvalitet.



6. Andre overvejelser

6.1 Test for FGFR2-fusion

Medicinerådet anmodede i protokollen for vurdering af pemigatinib ansøger om at gøre rede for, hvilken metode man anvender ved test for FGFR2-fusion, og om den stemmer overens med metoden i det kliniske studie. Endvidere ønskede Medicinerådet, at ansøger gjorde rede for omkostningerne ved en test og kom med et estimat for antallet af patienter, der skal testes for at finde én patient med FGFR2-fusion. Medicinerådet ønskede desuden, at ansøger redegjorde for disse forhold, idet omkostninger til implementering af lægemidlet skal indgå som del af den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger skriver, at de har haft kontakt til lokale eksperter på Herlev Hospital, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital, og at svaret er baseret på deres udtalelser (se bilag 1). Fagudvalget tager ansøgers svar til efterretning og vurderer, at den bedste måde at identificere FGFR2-fusion er ved at anvende en test baseret på væv og ikke blod. Derudover opfordrer fagudvalget til, at alle patienter med cholangiokarcinom får foretaget en test, umiddelbart efter diagnosen med CCA er blevet fastlagt, så de hurtigt er klar til at modtage behandling med pemigatinib i tilfælde af, at de efter 1. linjebehandling kandiderer til 2. linjebehandling med pemigatinib.

6.2 Dosisreduktion

Medicinerådet ønsker, at ansøger gør rede for eventuelle dosisreduktioner ved behandling med pemigatinib.

Fagudvalget har gennemgået ansøgers svar og vurderer, at det er beskedent, at omkring 20 % af patienter behandlet med pemigatinib bliver dosisreduceret. Dog er der en del patienter, der bliver pauseret (42,5 % i kohorte A+B+C samlet) på grund af bivirkninger, og pauseringen er på mellem 1 og 37 dage. I EPAR er det angivet, at "*gastrointestinale disorders*" (diarré) er den hovedsagelige årsag til pauseringer. Fagudvalget lægger desuden vægt på, at dosisintensiteten stadig er tæt på komplet, hvilket må betyde, at pausering er af kort varighed.

Det fulde svar fra ansøger er vedlagt som bilag (Bilag 1).

6.3 Prognose

Medicinerådet ønskede, at ansøger beskrev, hvorvidt CCA-patienter med FGFR2-fusion har en bedre prognose end CCA-patienter uden FGFR2-fusion, og redegjorde for den eventuelle betydning af dette for de forskellige effektmål [10]. Herunder skulle ansøger redegøre for fordelingen af patienter med og uden FGFR2-fusion i litteraturen, som beskriver effekten af komparator.



Fagudvalget har gennemgået ansøgers svar (bilag 1) og vurderer, at data tyder på, at FGFR2-fusioner medfører en vis grad af positiv prognostisk værdi, men at omfanget af denne er uklar og muligvis ikke klinisk relevant.

I tillæg til dette gør fagudvalget opmærksom på, at effekten af 1. linjebehandling med cisplatin og gemcitabin er undersøgt i et fase 3-studie fra 2010 blandt patienter med avanceret/metastatisk cholangiocarcinom, galdeblærekræft eller kræft i ampulla [17]. I studiet var median PFS for patientgruppen 8,0 måneder (95 % CI; 6,6-8,6). Fagudvalget gør opmærksom på, at median PFS for denne patientpopulation – uden overvægt af patienter med FGFR2-fusion – ikke er markant længere end median PFS for patienter i FIGHT-202 med FGFR2-fusion, der modtager samme behandling i 1. linje (median PFS 5,7 måneder (CI 95 % 4,6-9,1)). Dette kan indikere, at patienter med FGFR2-fusion ikke nødvendigvis har en bedre prognose end patienter uden FGFR2-fusion, men at den bedre prognose kan tilskrives den målrettede behandling med pemigatinib.

Det fulde svar fra ansøger er vedlagt som bilag (Bilag 1).

6.4 Behandling ved performancestatus 2 (PS2)

Medicinerådet ønsker, at ansøger redegør for behandling af patienter med PS2.

Ansøger har ikke kunnet identificere data specifikt for patienter med PS2.

Fagudvalgets konklusion:

Fagudvalget bemærker, at EMA ikke har indskrænket indikationen på baggrund af performancestatus, men at det på baggrund af det lave antal af patienter med PS2 i FIGHT-202 (n=5 (5 %)) ikke er muligt at vurdere effekten af pemigatinib for patienter med PS2 (se afsnit 5.1.3). Fagudvalget forventer dog, at behandling med pemigatinib hovedsageligt vil blive tilbudt patienter i god performancestatus, men at det ikke kan udelukkes, at enkelte patienter med PS2 vil være kandidater til behandling.

6.5 Begrænsning i datagrundlaget

Medicinerådet skønnede i protokollen, at datagrundlaget for vurderingen kunne være begrænset grundet den diagnostiske indikation med FGFR2-fusion og designet af det studie, der ligger til grund for EMAs vurdering af pemigatinib. Medicinerådet ønskede i protokollen derfor en opgørelse, som sammenlignede PFS- og ORR-data for den behandling, patienterne modtog i 1. linje umiddelbart inden pemigatinib, med behandlingen med pemigatinib. Medicinerådet ønskede også en opgørelse over varigheden af responsen (*duration of response*).

Ansøger har leveret data for PFS i 1. linjebehandling med pemigatinib i FIGHT-202 baseret på et conferenceabstract præsenteret på ASCO 2020 af Bibeau et al. [18]. Ansøger har ikke leveret data for ORR ved 1. linjebehandling og heller ikke for varighed af respons. Varighed af respons i 2. linjebehandling med pemigatinib er rapporteret i



FIGHT-202-studiet [9] og beskrevet i det følgende. Ansøgers fulde svar er vedlagt som bilag 1.

PFS i 1. og 2. linjebehandling hos patienter med FGFR-2-fusion

Ud af de 107 patienter i kohorte A i FIGHT-202, som blev behandlet med pemigatinib, var der 65 patienter, der kun havde modtaget én tidligere linje af behandling. For disse patienter var median PFS i 2. linjebehandling med pemigatinib 7,03 måneder (95 % CI 4,9-11,1). Median PFS ved 1. linjebehandling med gemcitabin og cisplatin for samme patienter (n=69) var 5,7 måneder (95 % CI 4,6-9,1).

Der var derudover data for 39 patienter i kohorte A, der havde modtaget en anden 2. linjebehandling end pemigatinib (ikke oplyst hvilken). For disse patienter var median PFS 4,2 måneder (95 % CI 3,0-5,3).

Disse resultater indikerer, at PFS ved 2. linjebehandling med pemigatinib er længere end PFS med nuværende standardbehandling i 1. linje for samme patientgruppe og også længere end ved anden 2. linjebehandling end pemigatinib for denne patientgruppe.

Varighed af respons hos patienter med FGFR-2-fusion

For de 38 patienter, der havde opnået et respons (CR n=3, PR n= 35) af behandlingen ved første data-cut i april 2019, var median varighed af responset (DoR) 7,5 måneder (95 % CI 5,7-14,5). Ved data-cut i april 2020 havde 4 patienter (3,7 %) opnået komplet respons og 36 patienter (33,3 %) et partielt respons. I EPAR præsenteres også median varighed af respons (DoR) på 8,08 måneder (95 % CI: 5.65, 13.14), hvilket suppleres med en DoR \geq 6 måneder hos 23 patienter, der responderede (57,5 %) og en DoR \geq 12 måneder hos 10 patienter, der responderede. DoR er et udtryk for, hvor stor en procentdel af de patienter, som har et komplet eller partielt respons, der har et vedvarende respons efter henholdsvis 6 og 12 måneder.

Fagudvalgets konklusion:

Fagudvalget vurderer, at evidensen tyder på, at patienterne har væsentlig længere tid til sygdomsprogression ved behandling med pemigatinib end ved den behandling, de har modtaget umiddelbart inden. Der tages forbehold for, at der ikke er foretaget en statistisk sammenligning, og at estimaterne er forbundet med usikkerhed pga. det begrænsede datagrundlag.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

1. cancer.dk. Statistik om kræft i galdeblære og galdegange [internet]. [citeret 2. december 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/galdeblaere-og-galdegangskraeft-galdevejscancer/statistik-kraeft-galdeblaere-galdegange/>
2. Kelley RK, Bridgewater J, Gores GJ, Zhu AX. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* [internet]. 2020;72(2):353–63. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.009>
3. Hcc K, Positron FDG. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af Cholangiocarcinom. :1–44.
4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3 , open-label , randomised , controlled trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2021;22(5):690–701. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9)
5. Faglig G, Retningslinjer K, Planlagt R, Dmcc I. Kliniske retningslinjer: Udredning og behandling af cholangiokarcinom [internet]. Bd. 2020. 2020. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlgcg/dlgcg_cc_admgodk271020.pdf
6. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist*. 2016;21(5):594–9.
7. cancer.dk. Cancer.dk Kræft i galdegange [internet]. 2021 [citeret 18. februar 2021]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/galdeblaere-og-galdegangskraeft-galdevejscancer/symptomer-kraeft-galdeblaere-og-galdegange/>
8. Eckel F, Brunner T, Jelic S. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2010;21(SUPPL. 5):v65–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq167>
9. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671–84.
10. De Luca A, Abate RE, Rachiglio AM, Maiello MR, Esposito C, Schettino C, et al. FGFR fusions in cancer: From diagnostic approaches to therapeutic intervention. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1–18.
11. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmataz G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* [internet]. 2014;45(8):1630–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.03.014>
12. Jain A, Borad MJ, Kelley RK, Wang Y, Abdel-Wahab R, Meric-Bernstam F, et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype . *JCO Precis Oncol*. 2018;(2):1–12.



13. Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shiota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2014;59(4):1427–34.
14. Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HSC, Weatherly J, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: Prognostic and therapeutic implications. *PLoS One*. 2014;9(12):1–23.
15. Valle JW, Bibeau K, Cho Y, Ren H, Féliz L, Lihou CF, et al. Longitudinal evaluation of quality of life (QoL) in patients (Pts) with FGFR2-driven cholangiocarcinoma (CCA) treated with pemigatinib. I: ASCO 2021 - oral presentation. 2021.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
17. Valle J, Wasan H PD et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–81.
18. Bibeau K, Féliz L, Barrett S, Na L, Lihou CF, Asatiani E. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: An exploration of response to systemic therapy. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(4_suppl):588. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.588



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Midtjylland
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Galmstrup Madsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Kirsten Kjeldgaard Vistisen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Niels Jessen <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rozeta Abazi <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Amy Daugaard Asmussen <i>Udviklingsansvarlig sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af formanden
Finn Ole Larsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Tóra Haraldsen Dahl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marijanne Nord Madsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. oktober 2021	Godkendt af Medicinrådet.