



## Pemigatinib vid icke-resektabel/metastaserad gallvägscancer med specifik genetisk förändring på FGFR-2 och som inte svarat på en tidigare behandlingsomgång

Tidig bedömningsrapport 2020-11-19

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Pemigatinib
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Pemigatinib är den första substansen med den aktuella verkningsmekanismen inom den onkologiska vården.
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: L01XE
<b>Företag</b>	Incyte Corporation
<b>Indikation, förväntad</b>	Icke-resektabel/metastaserad gallvägscancer med specifik genetisk förändring på FGFR-2 och som inte svarat på en tidigare behandlingsomgång.
<b>Verkningsmekanism</b>	Pemigatinib är en kinasinhibitor på FGFR-1, -2, -3 med effekt mot tumörer som uppvisar avvikelser i FGFR <i>in vitro</i> [1].
<b>Dosering, förväntad</b>	Substansen tas peroralt i cykler om 21 dagar (14 dagar med behandling följt av 7 utan). Behandlingen har i studier pågått till sjukdomsprogress eller ohanterbar toxicitet.
<b>Administreringsätt</b>	Pemigatinib tas peroralt och kan administreras av patienten själv.
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-01 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-01 Särläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Substansen kommer att förskrivas inom den onkologiska specialiteten. Substansen förefaller kunna användas polikliniskt.
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Pris/läkemedelskostnad</b>	Priset per behandlingscykel anges till \$17 000, dvs ca 160 000 SEK. Beroende på behandlingens längd/antal cykler så skulle det kunna motsvara en ungefärlig behandlingskostnad per patient på ca 1,3-1,5 miljoner SEK (sex månaders behandling, 8-9 cykler) [2].
<b>Annan påverkan</b>	Behandlingen förutsätter genotypning av kolangiokarcinom för att etablera om tumörer är drabbade av den relevanta genetiska förändringen.
Sjukdomen	
<b>Förekomst</b>	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Antal patienter aktuella för behandlingen: År 2017 var incidensen för gallgångscancer på ungefär 2/100 000 invånare i Sverige (gallblåsecancer ej inkluderat) [4]. FGFR2-



	förändringar beräknas återfinnas i 10-16 procent hos patienter med gallgångscancer i internationella material [3].
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	Endast 20 procent av patienterna som diagnosticeras med kolangiokarcinom kan planeras för kurativt syftande behandling. Hos de patienter med intrahepatiskt kolangiokarcinom som primärt planeras för cytostatikabehandling är medianöverlevnaden kortare än ett år [4].
<b>Nuvarande behandling</b>	Någon definierad standardbehandling för personer med kolangiokarcinom i andra linjen. Substanser som kan vara aktuella enligt vårdprogram är gemcitabin, kapecitabin, oxaliplatin, cisplatin och fluoropyrimidiner. Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Gallblåse- och gallvägscancer – nationellt vårdprogram [4]. <a href="https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/gallblase-och-gallvagscancer/">https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/gallblase-och-gallvagscancer/</a>

### Vetenskaplig dokumentation

	<b>FIGHT-102 (preliminära resultat presenterade i form av abstract)</b> [5], NCT-03235570	<b>FIGHT-202</b> [6], NCT-02924376
<b>Typ av studie</b>	Fas I. Openlabel.	Fas II. Openlabel. Singelarmad, multikohort, multicenter.
<b>Status</b>	Avslutad	Avslutad
<b>Interventionsbehandling</b>	1a kohorten: doseskalering 2a kohorten: doseexpansion	13.5 mg pemigatinib 1x1 i 14 dagar, en veckas uppehåll. Därefter upprepning. Medianuppföljningstid 17,8 månader
<b>Jämförelsearm/-ar</b>	Saknas	Saknas
<b>Antal patienter</b>	N=25 Antal patienter med kolangiokarcinom=3	N=146 (62 män, 84 kvinnor) Med FGFR2-fusion/alteration= 107 Andra FGF/FGFR-förändringar=20 Inga FGF/FGFR -förändringar =18 Patient vars FGF/FGFR -status kunde inte avgöras =1.
<b>Patientpopulation Inklusion, urval</b>	Patienter med avancerade maligniteter för vilka standartbehandling saknades.	Vuxna med lokalt avancerat/metastaserat kolangiokarcinom med sjukdomsprogression trots minst en tidigare systemisk antitumörbehandling.
<b>Exklusion, urval</b>	Framgår ej av källan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-status &lt;2</li> <li>• CNS-metastaser med aktuell kortikosteroidbehandling</li> <li>• Förväntad överlevnad &gt; 12 veckor</li> <li>• Kreatininclearance &lt;30 ml/min</li> <li>• Förhöjda leverparametrar</li> <li>• Förhöjt S-fosfat eller S-calcium</li> <li>• Ingen HIV, aktiv hepatit B eller C</li> <li>• Avvikelser på EKG/okontrollerad hjärtsjukdom</li> <li>• Ingen känt ektopisk mineralisering</li> <li>• Inga klinisk signifikanta avvikelser i kornea eller retina</li> </ul>



<p><b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel</p>	<p>Primär utfallsvariabel var säkerhet, vg se nedan.</p>	<p><b>Andel patienter med FGFR2-fusioner/-förändringar som uppnått behandlingsrespons enligt RECIST 1.1-kriterier:</b> 35.5% (3 patienter med komplett respons, 35 patienter med partiell respons).</p>
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>1 patient med partiell respons, 9 patienter med stabil sjukdom</p>	<p><b>Andel patienter med andra FGFR-förändringar som uppnått behandlingsrespons enligt RECIST 1.1:0%</b> <b>Andel patienter utan FGFR-förändringar som uppnått behandlingsrespons enligt RECIST 1.1: 0%</b> <b>Responsduration:</b> I gruppen med FGFR2-fusion/-alteration: median 7,5 månader (95% KI: 5,7-14,5) <b>Andel patienter med sjukdomskontroll:</b> I gruppen med FGFR2-fusion/-alteration: 82% (95% KI:74-89) I gruppen med andra FGFR-förändringar: 40% (95% KI: 19-64) I gruppen utan FGFR-förändringar: 22% (95%KI: 6-48) <b>Progressionsfri medianöverlevnad:</b> I gruppen med FGFR2-fusion/-alteration: 6,9 månader (95% KI: 6,2-9,6) I gruppen med andra FGFR-förändringar: 2,1 månader (95% KI: 1,2-4,9)I gruppen utan FGFR-förändringar: 1,7 månader (95% KI: 1,3-1,8) <b>Medianöverlevnad:</b> I gruppen med FGFR2-fusion/-alteration: 21,1 månader ( 95% KI: 14,8- ej estimerbart vid publikation) I gruppen med andra FGFR-förändringar: 6,7 månader (95% KI: 2,1-10,6) I gruppen utan FGFR-förändringar: 4,0 månader (95% KI: 2,3-6,5)</p>
<p><b>Säkerhet</b></p>	<p>Inga dosbegränsande toxiciteter. Vanligaste biverkningarna var hyperfosfatemi(n=19), dysgeusi (n=9), alopeci (n=8), GI-biverkningar (förstoppning, diarré, illamående och aptitlöshet, n=7 vardera)</p>	<p>De vanligaste biverkningarna var hyperfosfatemi (60%), alopeci (46%), dysgeusi (38%) och diarré (34%). Allvarliga AEs (adverse events) uppträdde hos 45% av patienterna, varav de vanligaste var buksmärta, pyrexia, kolangit och pleuravätska.</p>
<p><b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b></p>	<p>Den dåliga prognosen vid kolangiokarcinom gör nya och effektiva behandlingsalternativ angelägna. Pemigatinib kan vara en intressant substans vid kolangiokarcinom med FGFR2-fusion/-alteration. Avsaknaden av jämförelsearmar och randomiserat förfarande gör att resultaten av studieprogrammet inte är speciellt vägledande vid bedömningen av effektiviteten och säkerheten av pemigatinib. FIGHT-202 redovisar skillnader i överlevnad mellan grupperna, men dessa kan inte med säkerhet härledas till en farmakologisk effekt av substansen. En kommande randomiserad open-label studie kommer att jämföra pemigatinib mot cytostatikabehandling vid första linjens behandling av kolangiokarcinom [7]. Resultat från denna studie kan tänkas ge en tydligare bild av pemigatinibs eventuella effekter på tumörer av denna typ.</p>	



Pipeline	
<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Etoposid tonirabat (fas III) är en prodrug till etoposid som studeras avseende effekt på behandlingsrefraktär kolangiokarcinom.</li><li>• Infigratinib (fas II) är, liksom pemigatinib, en FGFR-inhibitor som studeras bland annat avseende effekt på kolangiokarcinom.</li></ul>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Myeloproliferativa tillstånd (fas II) - en pågående studie (substansen har "orphan drug designation" för myeloida/lymfoida maligniteter med vissa genetiska förändringar)</li><li>• Kolorektal cancer (fas II) – en planerad studie</li><li>• Urotelial- och blåscancer (fas II) – tre pågående och en planerad studie</li><li>• Andra solida tumörer (fas II) – tre pågående och en planerad studie [1]</li></ul>
Referenser	
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hoy, S.M. Pemigatinib: First Approval. <i>Drugs</i>. 2020; 80:923-929</li><li>2. <a href="https://www.fiercepharma.com/marketing/incyte-scores-fda-nod-for-rare-bile-duct-cancer-therapy-pemazyre">https://www.fiercepharma.com/marketing/incyte-scores-fda-nod-for-rare-bile-duct-cancer-therapy-pemazyre</a></li><li>3. Pellino A, Loupakis F, Cadamuro M, et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. <i>Transl Gastroenterol Hepatol</i>. 2018;3:40.</li><li>4. Gallblåse- och gallvägscancer- nationellt vårdprogram. Regionala cancercentrum i samverkan 2019.</li><li>5. Kuboki, Yasutoshi et al. Preliminary results from fight-102: a phase 1 study of pemigatinib in Japanese patients with advanced malignancies. <i>Annals of Oncology</i>. 2019;30: vi125</li><li>6. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i>. 2020;21(5):671-684.</li><li>7. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656536?term=pemigatinib&amp;cond=cholangiocarcinoma&amp;dr aw=2&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656536?term=pemigatinib&amp;cond=cholangiocarcinoma&amp;dr aw=2&amp;rank=3</a></li></ol>	
Författare	
Astrid Ecorcheville, ST-läkare, Klinisk Kemi och farmakologi Lund Arne Reimers, specialist i klinisk farmakologi, överläkare, PhD, Klinisk Kemi och farmakologi Lund	
Författarna har lämnat jävsdeklaration.	
Om rapporten	
<p>Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.</p> <p>Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgupp.</p>	



Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.